Aus der Universitätsklinik für Strahlentherapie und
Röntgendiagnostik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. Friedhelm Heß

DIE WIRKUNG TRIJODIERTER RÖNTGENKONTRASTMITTEL AUF DAS GESAMTKOMPLEMENT, DAS FRAGMENT C 3c, DEN C 3-AKTIVATOR UND DIE GERINNUNGSFAKTOREN XII UND XIII

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Gerd Härting
aus Quedlinburg

Marburg 1979

Druck: citydruck, Würzburg

Aus der Universitätsklinik für Strahlentherapie und
Röntgendiagnostik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. Friedhelm Heß

DIE WIRKUNG TRIJODIERTER RÖNTGENKONTRASTMITTEL AUF DAS GESAMTKOMPLEMENT, DAS FRAGMENT C 3c, DEN C 3-AKTIVATOR UND DIE GERINNUNGSFAKTOREN XII UND XIII

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Gerd Härting
aus Quedlinburg

Marburg 1979

Druck: citydruck, Würzburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin

der Universität Marburg am 29.6.1979

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Friedrich Neurath

Referent: Prof. Dr. Friedhelm Heß

Correferent: Prof. Dr. Heinz Bernhardt

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	Seite 1
2.	Statistische Angaben	Seite 2
3.	Chemische Struktur der Kontrastmittel	Seite 4
3.1.	Lebergängige Kontrastmittel	Seite 4
3.2.	Nierengängige Kontrastmittel	Seite 5
4.	Metabolismus der Kontrastmittel	Seite 9
5.	Nebenwirkungen der Kontrastmittel	Seite 10
5.1.	Allgemeine Nebenwirkungen	Seite 10
5.1.1.	Leichte Allgemeinreaktionen	Seite 10
5.1.2.	Schwere Allgemeinreaktionen	Seite 10
5.2.	Lokalisierte Nebenwirkungen	Seite 11
6.	Ursachen der Kontrastmittelnebenwirkungen	Seite 14
6.1.	Chemotoxizität der Kontrastmittel	Seite 14
6.1.1.	Hypertonizität der Kontrastmittel	Seite 14
6.1.2.	Protein-Kontrastmittel-Wechselwirkungen	Seite 15
6.2.	Allergie auf Kontrastmittel	Seite 18
6.2.1.	Jodallergie	Seite 18
6.2.2.	Allergie gegen das Gesamtmolekül	Seite 18
6.3.	Anaphylaktoide Reaktionen	Seite 20
6.3.1.	Die Aktivierung des Komplementsystems durch Kontrastmittel	Seite 21
6.3.2.	Die Aktivierung des kininbildenden Systems durch Kontrastmittel	Seite 24
6.3.3.	Die Aktivierung des Fibrinolyse-Gerinnungssystems durch Kontrastmittel	Seite 25
7.	Material und Methoden	Seite 28
7.1.	Mischserum- und Mischplasmagewinnung für	

die In-vitro-Versuche sowie Kontrastmittel-
applikation und Inkubation Seite 28
7.2. Enzymaktivitäts- und Konzentrations-
bestimmungen Seite 33
7.2.1. Aktivitätsbestimmung des Gesamtkomplementes
im Poolhumanserum Seite 33
7.2.2. Konzentrationsbestimmung des C3-Aktivators
im Poolhumanserum Seite 34
7.2.3. Konzentrationsbestimmung des Faktors C3c
im Poolhumanserum Seite 36
7.2.4. Aktivitätsbestimmung des Faktors XII im
Poolhumancitratplasma Seite 37
7.2.5. Aktivitätsbestimmung des Faktors XIII im
Poolhumancitratplasma Seite 40
8. Ergebnisse Seite 45
9. Diskussion Seite 67
10. Zusammenfassung Seite 76

Literaturverzeichnis Seite I bis XIX

1. Einleitung

Mit dem Beginn der Röntgendiagnostik um die Jahrhundertwende bedurfte man auch eines Materials, das die Füllung der Hohlräume und Röhrensysteme des Organismus und dadurch deren Sichtbarmachung verwirklichte. Die Entwicklung der heute allgemein gebräuchlichen Kontrastmaterialien geht bis zu diesen Zeitpunkt zurück. Als Urmaterial der injizierbaren Kontrastflüssigkeiten gilt die Jod-Pyridin-Verbindung Uroselectan. Den davon abgeleiteten Monojodverbindungen folgten die dijodierten Verbindungen bis zur Befriedigung der gestiegenen Bedürfnisse die trijodierten Präparate hergestellt wurden. Die trijodierten Verbindungen verdrängen wegen ihrer günstigeren Eigenschaften, insbesondere wegen der geringeren LD_{50} , immer mehr die älteren Erzeugnisse. In je breiteren Kreisen diese Materialien bei der Röntgendiagnostik angewandt werden, desto aktueller ist es, über die Schädigungen nach Applikation von Röntgenkontrastmitteln zu sprechen und nach deren Ursachen zu suchen. Einen Beitrag zur Aufklärung der Pathogenese des Röntgenkontrastmittelzwischenfalles soll diese Arbeit leisten.

2. Statistische Angaben

Die folgende Statistik gibt einen Überblick über die Häufigkeit und Schwere der Kontrastmittelzwischenfälle :

Cholecysto-Cholangiographie

Letalität: 7 ppm (Herms 40)
3 ppm (Meiisel 79)

leichte bis schwere Nebenwirkungen: 46% (Kerp 46)
33% (Wolff 132)
12,6% (Shehadi 115)

LD_{50}: 3 bis 6 g/kg Körpergewicht (Kuemmerle 50)

intravenöse Urographie

Letalität: 17 bis 25 ppm (Coliez 23)
16 ppm (Wolfromm 133)
13,5 ppm (Pendergrass 91)
10 ppm (Meiisel 79)
8 ppm (Pendergrass 90)
8 ppm (Gillenwater 32)

leichte bis schwere Nebenwirkungen: 10% (Gillenwater 32)
5,65% (Shehadi 115)
3,4% (Gooding 34)

LD_{50}: 11 bis 15 g/kg Körpergewicht (Kuemmerle 50)

Angio-Cardiographie

Letalität: 2,3% bei Kindern u. Säugl. (Krovetz 49)
0,62% (Grellet 37)
0,46% (Löhr 68)

leichte bis schwere Nebenwirkungen: keine Angaben

LD_{50}: 11 bis 15 g/kg Körpergewicht (Kuemmerle 50)

Aortographie

Letalität: 0,8% (dos Santos 109)

0,28% (Mcaffee 77)

leichte und schwere Nebenwirkungen: keine Angaben

LD_{50}: 11 bis 15 g/kg Körpergewicht (Kuemmerle 50)

periphere Aortographie

Letalität: 0,06% (Taniola 125)

leichte bis schwere Nebenwirkungen: 46% bei Jodipamid,
10,6% bei Diatrizoat und
6,9% bei Jothalamat
(Kerp 46)

LD_{50}: 11 bis 15 g/kg Körpergewicht (Kuemmerle 50)

3. Chemische Struktur der Kontrastmittel

Als gebräuchliche Kontrastmittel haben sich heute die trijodierten organischen Verbindungen bewährt, die als Natrium-, Calcium-, Magnesium- oder Methylglukamin- (=Meglumin) salze oder als ein Gemisch dieser Salze vorliegen. Im folgenden werden die gebräuchlichsten Kontrastmittel durch ihre jeweilige Strukturformel, ihren generic name, ihr Molekulargewicht sowie einige als Beispiel gedachte Handelsnamen beschrieben:

3.1. Lebergängige Kontrastmittel

N,N-Adipin-di (3-amino-2,4,6-Trijod-Benzoesäure)

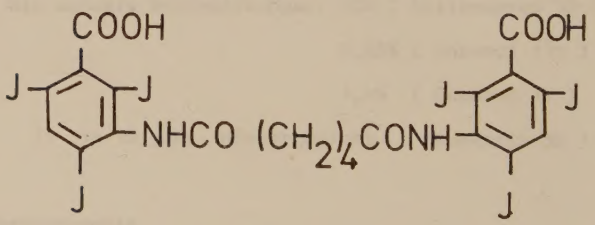
Molekulargewicht: 1530 (Megluminsalz)

generic name: Jodipamid

Handelspräparate: Meglumin-Jodipamid

Biligrafin^{R} "Schering"

Strukturformel:



N,N-Oxydiacetyl-bis-3-amino-2,4,6-Trijodbenzoesäure

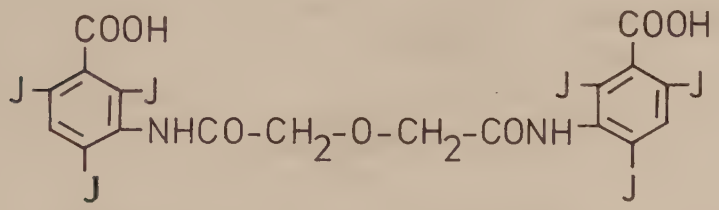
Molekulargewicht: 1518 (Megluminsalz)

generic name: Joglycamid

Handelspräparate: Meglumin-Joglycamid

Biligram^{R} "Schering"

Strukturformel:



3.2. Nierengängige Kontrastmittel

N,N-Diacetyl-3,5-diamino-2,4,6-Trijodbenzoesäure

Molekulargewicht: 635 (Natriumsalz)

809,2 (Megluminsalz)

generic name: Amidotrizoat,Diatrizoat

Handelspräparate: Natrium-Amidotrizoat

Hypaque^{R} "Winthrop"

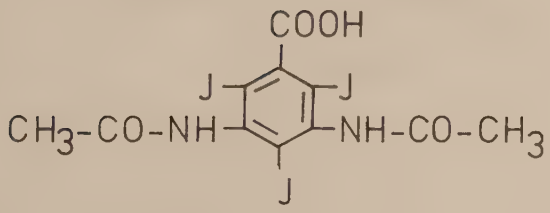
Natrium/Meglumin-Amidotrizoat (10:66)

Urografin^{R} "Schering"

Natrium/Meglumin-Amidotrizoat (40:18)

Urovison^{R} "Schering"

Strukturformel:



3-Acetylamino-2,4,6-Trijodbenzoesäure

Molekulargewicht: 578,9 (Natriumsalz)

752,1 (Megluminsalz)

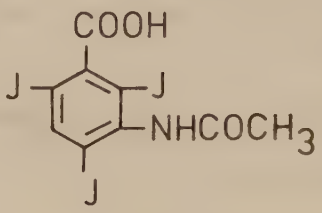
generic name: Acetrizoat

Handelspräparate: Natrium-Acetrizoat

Urocon^{R} "Mallinckrodt"

Vesamin^{R} "Byk Gulden"

Strukturformel:



3-Acetamido-5-Acetamidomethyl-Trijodbenzoesäure

Molekulargewicht: 649,9 (Natriumsalz)

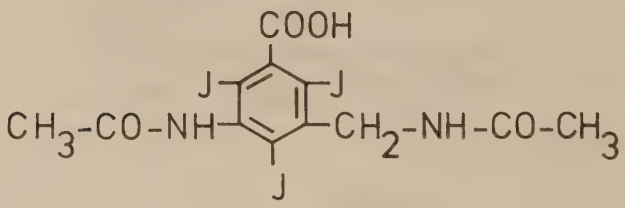
823,2 (Megluminsalz)

generic name: Jodamid

Handelspräparate: Natrium-Jodamid

Uromiro 300^{R} "Bracco"

Strukturformel:



5-Acetamido-2,4,6-Trijod-N-Isophthalamat

Molekulargewicht: 635,9 (Natriumsalz)

809,2 (Megluminsalz)

generic name: Jothalamat

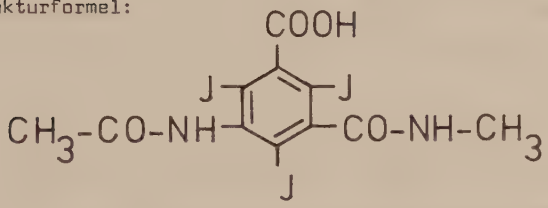
Handelspräparate: Natrium-Jothalamat

Conray 80[R] "Byk Gulden"

Meglumin-Jothalamat

Conray 60[R] "Byk Gulden"

Strukturformel:



3-Acetamido-2,4,6-Trijod-5-(N-Methylacetamido)-Benzoesäure

Molekulargewicht: 823,2 (Megluminsalz)

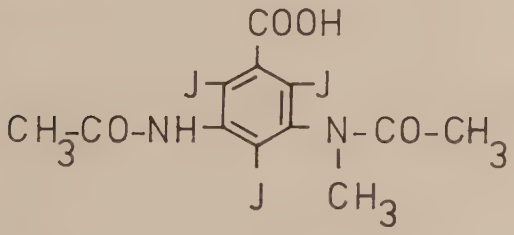
1293,9 (Calciumsalz)

generic name: Metrizoat

Handelspräparat: Calcium/Meglumin-Metrizoat

Ronpacon 280[R] "Cilag"

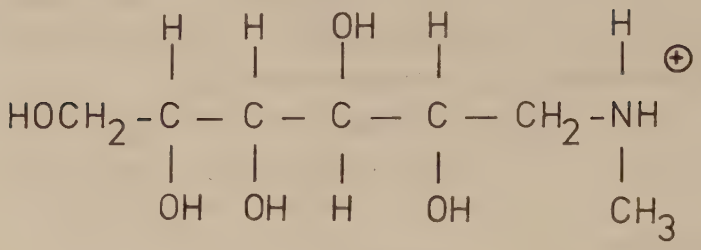
Strukturformel:



Methylglukamin-Anion (=Meglumin)

Molekulargewicht: 196

Strukturformel:



Die nierengängigen Kontrastmittel werden zur Angiographie, Angiocardiographie und selektiven Organdarstellung verwendet.

Die aufgeführten Präparate erheben nicht den Anspruch auf Vollständigkeit. Sie sind nur ein Ausschnitt aus der großen Zahl der angebotenen Kontrastmittel.

4. Metabolismus der Kontrastmittel

Sämtliche lebergängigen Kontrastmittel zeichnen sich durch einen unvollständig substituierten Benzolring aus, der für die hohe Proteinbindungskapazität dieser Substanzen verantwortlich ist. Diese Eiweißbindung,die vor allem an Albumin erfolgt (Lasser 55),verhindert die glomuläre Filtration in der Niere,fördert jedoch die Bindung durch leberzelleigene Proteine (Sokoloff 117) und somit die Ausscheidung über die Galle (zu 80 bis 90 %). Meiisel (79) vermutet für den Transport des Gallenkontrastmittels vom Blutplasma in die Lebercanaliculi folgenden Ablauf:

1. Lösung des Kontrastmittels vom Albumin in den Disse'schen Spalten.
2. Diffusion des freien Kontrastmittels durch die Zellmembran.
3. Bindung an die zytoplasmatischen Proteine Y und Z.
4. Intracelluläre Entkoppelung am endoplasmatischen Retikulum. Bei den oralen Gallenkontrastmitteln erfolgt hier noch die Glucuronidierung, die bei den i.v. applizierbaren Kontrastmitteln wegen der schon bestehenden Wasserlöslichkeit nicht erforderlich ist.
5. Ausscheidung in die Gallenkapillaren.

Die nierengängigen Kontrastmittel werden nicht metabolisiert, sondern vorwiegend glomulär filtriert (Willenbrink 131).

5. Nebenwirkungen der Kontrastmittel

5.1. Allgemeine Nebenwirkungen

Die allgemeinen Nebenwirkungen können entsprechend ihrer Symptomatik in 5 Gruppen unterteilt werden:

1. Haut-Schleimhaut-Reaktionen
2. Herz-Kreislauf-Reaktionen
3. Reaktionen des respiratorischen Systems
4. Reaktionen des vegetativen Systems
5. Reaktionen des ZNS

Diese werden weiter aufgeteilt in leichte und schwere Allgemeinreaktionen.

5.1.1. Leichte Allgemeinreaktionen

Die Symptome der leichten Allgemeinreaktionen sind Rötung, Juckreiz,Quaddelbildung sowie Lidödem; Blutdruckanstieg, Brady- oder Tachykardie sowie pektangiöse Beschwerden; Tachypnoe,Hyperpnoe sowie Hustenreiz; Salivation oder Trockenheit von Mund und Hals sowie Nausea oder Erbrechen; Nervosität,Hitzegefühl,Gähnen,Niesen,Schwindel sowie Ohrensausen.

5.1.2. Schwere Allgemeinreaktionen

Die schweren Allgemeinreaktionen entwickeln sich überwiegend während oder wenige Minuten nach der Injektion (Just 43). Es kommt zur starken Hypotonie,Tachykardie,Herzrhythmusstörung bis hin zum Myokardversagen; zur Zyanose,Dyspnoe und Tachypnoe, zum Bronchospasmus, Asthmaanfall,Lungenödem, Glottisödem bis hin zum Atemstillstand; zur schweren Exzitation, zu tonisch-klonischen Krämpfen,zum profusen Schweißausbruch, zur Bewußtlosigkeit und zum Koma.

5.2. Lokalisierte Nebenwirkungen

Leber: Gombert (33) fand nach Verabreichung von Gallenkontrastmitteln eine flüchtige, nicht signifikante Erhöhung der GPT und GOT. Nierengängige Kontrastmittel verändern offensichtlich die Leberfunktion nicht (Morino 81 , Engevik 27 , Rassmussen 100).

Niere : Bei direkten Nierendarstellungen besteht die Möglichkeit der Nierenparenchymschädigung. Es wird das Auftreten von Oligurie und Anurie beschrieben. Die Kreatinin- und Harnstoffausscheidung kann wochen- bis monatelang gestört sein (Talner 120, 121, 122, 123, 124; Davidson 24).

Lunge : Im Vordergrund stehen die oben bereits beschriebenen Symptome der allgemeinen Kontrastmittelnebenwirkungen. Nach Applikation größerer Kontrastmittelmengen werden intravaskuläre Erythrozytenaggregationen mit nachfolgender Infarzierung und Okklusion des Lungengefäßbettes beschrieben (Bernstein 6 , 7 ; Mudd 82).

Herz, Kreislauf : Im Vordergrund stehen die bereits oben beschriebenen allgemeinen Kontrastmittelnebenwirkungen. Die direkte Kontrastmitteleinwirkung auf das Herz, z.B. bei der selektiven Koronarangiographie führt zu einer erhöhten Koronardurchblutung (Klosters 47 , Lehan 64 , Carson 20) und einer Abnahme der Kontraktionsfähigkeit des Myokards (Levitan 66 , Maurer 73). Im Anschluß an Kontrastmittelinjektionen in die rechte Koronararterie wird die Reizbildung des Sinus-Knoten geschwächt (Hildner 41) .

Im EKG finden sich eine Senkung des ST-Stückes und eine Umkehrung der T-Welle (Benchimol 4).

Blut : Intravaskuläre Erythrozytenaggregationen nach Gabe von Kontrastmitteln werden von mehreren Autoren beschrieben (Chaplin 22, Mudd 82, Read 102, Johnson 42, Mcdowell 78, Bernstein 6, 7). Darüberhinaus beobachteten Bernstein (6), Svoboda (119) und Schiantarelli (110) eine Deformation der Erythrozyten.
Der Einfluß der Kontrastmittel auf die Gerinnung wird als gerinnungsfördernd , überwiegend aber als gerinnungshemmend beschrieben (Blaschke 11, Björk 10, Schulze 112, 113, Moncada 80, Fareed 28, Bernstein 8, Stein 118, Kutt 51, Ohler 88, Maurer 74, Haugen 38, Müller 83, Chandra 21 , Davies 25). Eine Verbrauchskoagulopathie mit reaktiver Hyperfibrinolyse nach Kontrastmittelapplikation wird vermutet (Maurer 74, Schulze 112, 113).
Große Mengen von i.v. oder i.a. applizierten Kontrastmitteln führen weiterhin zu erheblichen Elektrolytverschiebungen. Die Elektrolytverschiebungen sind 24 Stunden nach Gabe der Kontrastmittel wieder ausgeglichen (Löhr 69).

ZNS : Große Mengen i.a. injizierten Kontrastmittels verursachen eine Störung der Blut-Hirn-Schranke mit Diapedeseblutungen, Thrombosen, Hirnödemen und kapillären Stasen (Levitan 66, Rapoport 98 , 99 , Waldron 129 , Broman 17). Die klinische Symptomatik besteht in fokalen oder generalisierten Krampfanfällen, motorischen und sensiblen Hemiparesen, Sprach- und Gesichtsfeldstörungen

sowie Atem- und Herzrhythmusstörungen mit Irritation der Kreislaufregulation durch Vagusreizung (Fischer 29, 30).

6. Ursachen der Kontrastmittelnebenwirkungen

Die grundlegenden Mechanismen, denen die Reaktionen auf Röntgenkontrastmittelinjektionen unterliegen, können in zwei große Kategorien eingeteilt werden (Lasser 57) :

1. Chemotoxizität
2. Allergie und anaphylaktoide Reaktionen

6.1. Chemotoxizität der Kontrastmittel

Unter Chemotoxizität der Kontrastmittel verstehen wir nach Lasser (57) die Auswirkungen der Hypertonizität der Kontrastmittel sowie die Auswirkungen ihrer Wechselwirkung mit den Proteinen.

6.1.1. Hypertonizität der Kontrastmittel

Die bisher gebräuchlichen ionisierten Kontrastmittel besitzen Osmolaritäten zwischen 1,1 und 1,5 osmol/l (Levitan 66), während die normale Plasmaosmolarität nur 0,29 osmol/l beträgt. Ihr osmotischer Druck reicht aus , um die Blut-Hirn-Schranke zu öffnen (Waldron 129 ; Levitan 66 ; Rapoport 98). Rapoport (98) wies einen mittleren Schwellenwert der Osmolarität von 1,16 $\pm$ 0,27 osmol/l zur Öffnung der Blut-Hirn--Schranke des Kaninchens nach, indem er 6 verschiedene Kontrastmittel in die Karotisarterie injizierte. Dieser Wert wird von der Lipidlöslichkeit des Kontrastmittels beeinflußt, da eine direkte Beziehung zwischen Lipidlöslichkeit und Passage dissoziierter Kontrastmittel durch die Endothelkapillaren der Blut-Hirn-Schranke besteht (Levitan 66 ; Rapoport 99) .

Die myokardiale Kontraktionsfähigkeit gilt seit langem als

ein Maßstab für Kontrastmittelnebenwirkungen. Direkte Kontrastmitteleinwirkungen auf das Herz bei Anflutung hoher Dosen, wie z.B. bei der selektiven Koronarangiographie, vermindern die Kontraktionsfähigkeit des Myokards infolge der hohen Osmolarität des Kontrastmittels (Levitan 66). Dagegen führt Maurer (73) eine durch Kontrastmittel bewirkte Herzinsuffizienz auf die Calcium-Bindung der Kontrastmittel zurück.

Die 5 1/2 -fach stärkere Osmolarität der Kontrastmittel scheint auch die Mehrdurchblutung des Myokards bei der selektiven Koronarangiographie zu verursachen, indem sie zu einem vermehrten Flüssigkeitseinstrom in das Gefäßbett führt (Klosters 47 ; Lehan 64). Entsprechende Befunde zeigten sich nach intrakoronarer Injektion einer konzentrierten Dextranlösung(Lehan 64). Der vermehrte Flüssigkeitseinstrom in das Gefäßbett führt zu einer aktuellen Vergrößerung des umlaufenden Blutvolumens mit kurzfristigem initialen Blutdruckanstieg.

Nur erwähnt sei schließlich, daß die Hyperosmolarität der Kontrastmittel als eine wesentliche Ursache der Nierenparenchymschädigung nach i.a. Injektion in die Nierenarterie angesehen wird.

6.1.2. Protein-Kontrastmittel-Wechselwirkungen

Kontrastmittel gehen eine kompetitive Bindung mit Proteinen vorzugsweise mit Albuminen ein (Bennhold 5 ; Lasser 55 , 56 ; Lang 52). Sie verursachen möglicherweise eine erhebliche Strukturveränderung der Proteine (Lasser 60 , 61). Im Gegensatz zur Antigen-Antikörper-Reaktion liegt hier

eine sehr unspezifische Anlagerung der Kontrastmittel an die Proteine vor (Lasser 60). Als Folge solcher Strukturveränderungen an biochemisch bedeutsamen Proteinen wie z.B. Zellmembranen,Basalmembranen von Blutgefäßen oder auch an Enzymen ergibt sich :

1. eine Störung der Transportfunktion des Albumins
2. eine Störung der physiologischen Funktionen von Membranen
3. eine Störung des enzymgesteuerten Stoffwechsels

Störung der Transportfunktion des Albumins: Die Bromsulphaleinprobe liefert im Anschluß an eine Cholezystographie falsche Ergebnisse infolge einer kompetitiven Ausscheidungshemmung des Bromsulphaleins durch Gallenkontrastmittel (Durbach 26).

Störung der physiologischen Funktionen von Membranen: Nach Applikation von Gallenkontrastmitteln fand Gombert (33) eine flüchtige Erhöhung der GPT und der GOT,die er als Folge einer Veränderung der physiologischen Funktion der Leberzellmembran durch Kontrastmittel ansieht.

Die Formveränderung und Agglutination der Erythrozyten nach Kontrastmittelapplikation führen Peroni (93) und Schiantarelli (110) auf eine Bindung der leber- und nierengängigen Kontrastmittel an die Proteinrezeptoren der Erythrozytenmembran zurück. Das aus der Erythrozytenmembranveränderung resultierende Sludging der Erythrozyten hat vermutlich folgende Reaktionen zur Folge:

1. Die Blut-Hirn-Schranke wird gestört (Margolis 72).

Als Nachweis der Störung der Blut-Hirn-Schranke gilt das Eindringen von in den Kreislauf gebrachtem Trypanblau in das ZNS nach Kontrastmittelapplikation (Broman 17).

2. Die Niere wird bei direkten Nierendarstellungen geschädigt (Lelek 65). Die klinischen Symptome sind erhebliche Schmerzen im Subcostalwinkel,Hämaturie,Leukozyturie und Oligurie bis Anurie. Laborchemisch ergibt sich eine Einschränkung der PAH-Clearence (Talner 121).
3. Es kommt zur Infarzierung und Okklusion des Lungengefäßbettes mit dem klinischen Bild eines massiven Lungenödems nach i.v. Gabe von nierengängigen Kontrastmitteln (Bernstein 7 ; Mudd 82).
   Bei lebergängigen Kontrastmitteln führt die Erythrozytenmembranveränderung gelegentlich zu einer Erythrozytensedimentation mit daraus resultierender Lungengefäßwiderstandserhöhung, beobachtbar als Druckerhöhung im rechten Herzventrikel (Lindgren 67) .

Störung des enzymgesteuerten Stoffwechsels: Lasser fand eine Hemmung der ß-Glucuronidase,des Lysozyms, der Glucose-6-Phosphatase und der Acetycholinesterase (Lasser 59). Besonderes Interesse galt der Hemmung der Acetylcholinesterase (Schulze 73), da sich die Symptome einer Acetylcholinvergiftung und die eines Kontrastmittelzwischenfalles ähneln: Zunahme der Darmperistaltik, Krämpfe, Durchfall, Blutdruckabfall, Bradykardie, Asystolie, Bronchokonstriktion und Tremor. Bei Vergiftungen mit organischen Phosphorestern (Insektiziden), welche die Acetylcholin - esterase über längere Zeit blockieren, treten diese

Symptome auf (Sim 116 ; Taylor 127).
Die Wirkung der Kontrastmittel auf die Enzyme der Gerinnung, der Fibrinolyse, des kininbildenden Systems und des Komplementsystems wird in Kapitel 6.3 beschrieben.

6.2. Allergie auf Kontrastmittel

Die Kontrastmittelzwischenfälle ähneln in ihrer klinischen Symptomatik häufig einer allergischen Reaktion wie z.B. Hautjucken, Exantheme, expiratorische Dyspnoe, Rhinitis und Schock.

6.2.1. Jodallergie

Es liegt nahe, Nebenwirkungen allergischer Symptomatik auf die Freisetzung anorganischen Jods zurückzuführen.
Lang (53) bestimmte den anorganischen Jodidgehalt von einigen Kontrastmitteln zu 0,6 bis 8,3 mg% . Einwirkung von Tagesraumlicht und Hitze hatte keinen oder nur einen geringen Effekt auf den Jodidgehalt, Einwirkung von Sonnenlicht hingegen einen starken Anstieg des Jodidgehalts zur Folge.
Trotz des nachgewiesenen Jodidgehalts bezeichnet Lasser (57) eine Überempfindlichkeit gegen das Jodid des Kontrastmittels als eine seltene Komplikation. Die Symptome dieser Überempfindlichkeit sind Jodmumps, Salivation, Husten, metallischer Geschmack und Hautausschlag (Talner 122 , 124).

6.2.2. Allergie gegen das Gesamtmolekül

Brasch (14 , 15) erprobte im Tierversuch an Kaninchen vier gebräuchliche Kontrastmittel, indem er die Kontrastmittel an Trägerproteine band. Bei allen Versuchstieren ließen sich

deutliche Antikörpertiter gegen die vier Haptene sowie gegen das Trägerprotein nachweisen. Präzipitationsreaktionen und Radioimmunoassays mit ^{125}J bestätigten das Ergebnis.

In einer weiteren Studie (Brasch 15) erwies sich die Bindung radiomarkierter Kontrastmittel an die Serum--Globulin-Fraktionen von Patienten, die einen schweren Kontrastmittelzwischenfall erlitten hatten, im Vergleich zu der Bindung radiomarkierter Kontrastmittel an die Serum--Globulin-Fraktionen von normalen Patienten im Radioimmunoassay als signifikant erhöht.

Andererseits sprechen Studien von Lasser (57), Sandström (108), Knoefel (48) und Mann (71) gegen Kontrastmittelnebenwirkungen allergischer Genese, da die Unverträglichkeitsreaktionen häufig bei erstmaligem Kontakt mit dem Kontrastmittel auftreten und keine Sensibilisierung nach wiederholter Kontrastmittelinjektion erfolgt. In keinem der Fälle konnten sie Antikörper gegen Kontrastmittel nachweisen.

Nach statistischen Untersuchungen von Shehadi (115) weisen Patienten mit Allergie-Anamnese etwa doppelt so häufig Kontrastmittelunverträglichkeiten auf als es dem Mittelwert (4,95 %) entspricht. Ferner geht eine Kontrastmittelüberempfindlichkeit in der Anamnese mit einem dreifachen Risiko einer neuerlichen Reaktion auf das artgleiche Kontrastmittel einher.

6.3. Anaphylaktoide Reaktionen

Eine weitere Kontrastmittelnebenwirkung besteht in der Degranulierung der Mastzellen mit Ausschüttung von Histamin in das Blut (Rockoff 103 bis 106 ; Brasch 13 ; Lasser 58 , 62). Diese Reaktion ist ohne vorherige Immunkomplexbildung möglich. Der Mechanismus, mit dem Kontrastmittel Histamin und vermutlich auch andere Mediatoren, insbesondere Serotinin und Bradykinin, freisetzen,ist weitgehend ungeklärt. Es bieten sich zwei Erklärungsversuche an :

1. Das Release-Konzept : Man geht von der Vorstellung aus, daß Kontrastmittel durch direkte Wechselwirkung mit den Membranen von Speicherorganellen (z.B. Lysosomen, Leukozytengranula, synaptische Vesikel) Unverträglichkeitsreaktionen auslösende Stoffe wie z.B. Histamin oder Acetylcholin freisetzen.

2. Das Serin-Proteasen-Konzept : Man geht von der Vorstellung aus, daß Gerinnung, Fibrinolyse, kininbildendes System und Komplementsystem durch Kontrastmittel aktiviert werden (die Enzyme dieser Systeme sind zumeist Proteasen, die Serin im aktiven Zentrum enthalten) und biologisch aktive Spaltprodukte (z.B. C3a , C5a , Faktor XII-Bruchstücke) freisetzen, welche als Liberatoren der Unverträglichkeitsreaktionen auslösenden Mediatoren wirken.
Auf dieses Konzept wird im folgenden näher eingegangen.

6.3.1. Die Aktivierung des Komplementsystems durch Kontrastmittel

Es wird diskutiert, daß die Bruchstücke C3a und C5a eine entscheidende Rolle bei Kontrastmittelunverträglichkeitsreaktionen spielen (Arroyave 2, Lang 54, Heidemann 39). Sie werden bei der Komplementaktivierung freigesetzt und sind identisch mit den als Histaminliberatoren wirkenden Anaphylatoxinen (Austen 3, Müller-Eberhard 84, Mayer 76). Auch scheint der bei der Komplementaktivierung gebildete C5,6,7,8,9-Komplex von Bedeutung zu sein, da er zur Aggregation von Thrombozyten mit Freisetzung von ADP, ATP, Serotinin und Plättchenfaktoren beiträgt (Brown 18).

Verschiedene Autoren beschreiben eine Komplementaktivierung durch Kontrastmittel (Arroyave 2, Lang 54, Heidemann 39, Lasser 63) :
Lasser (63) beobachtete an einem Laboratoriumshund mehrmals das Auftreten einer Idiosynkrasie nach Infusion von Natriumjothalamat. Das Tier litt unter Muskelkrämpfen, Tachypnoe, Würgen und Erbrechen, Unruhe und Hyperreflexie. Das Auftreten der Idiosynkrasie war fast regelmäßig mit einem Abfall der Gesamtkomplementsaktivität verbunden. Außerdem fielen ein Absinken der Serumspiegel von K, Na und Ca sowie eine Thrombozytopenie auf. Es ließen sich weder zirkulierende noch gewebefixierte Antikörper nachweisen.

Heidemann (39) untersuchte das Blut von 19 Patienten während routinemäßiger Angiographien 1 und 4 Minuten nach

Injektion von Isopaque Cerebral^{R}. 10 von 19 Patienten zeigten einen vorübergehenden Abfall der Gesamtkomplementsaktivität nach der Injektion des Kontrastmittels. Darüberhinaus vermischte er Proben aus Erythrozyten und Serum mit Isopaque Cerebral^{R} im Verhältnis 1:8, 1:4 und 1:2. Nach Inkubation bei 37 ^{o}C über 60 min konnte er eine Abnahme der Gesamtkomplementsaktivität und eine Hämolyse der Erythrozyten feststellen.

Lang (54) fand in vitro eine Abnahme der Gesamtkomplementsaktivität im Humanserum nach Applikation verschiedener Kontrastmittel. Die Abnahme der Gesamtkomplementsaktivität stieg progressiv mit der Dauer der Kontrastmitteleinwirkung. Außerdem berichtet er von einer Abnahme der Komplementskomponente C3 in Korrelation zur Zunahme des Spaltproduktes C3b.

Es bleibt die Frage, wie das Komplementsystem ohne Immunkomplexbildung durch Kontrastmittel aktiviert werden kann :

1. Aktivierung des Komplementsystems über den Nebenschluß : Es wird diskutiert, daß das Komplementsystem über den alternate pathway durch Kontrastmittel aktiviert wird (Arroyave 2 , Schulze 113). Diese Aktivierung wird ohne Immunkomplexbildung mit Hilfe des Properdinsystems unter Umgehung der ersten Komplementskomponenten C1q, C1r, C1s, C2 und C4 eingeleitet (Alper 1, Bitter-Suermann 9, Ruddy 107, Pillemer 95, 96, Pensky 92, Blum 12, Nelson 85, 86, Pickering 94, Götze 36, Goodkofsky 35).

Arroyave (2) berichtet von einer Aktivierung des Komplementsystems in vivo über den alternate pathway durch Kontrastmittel. Bei 5 von 9 untersuchten Patienten konnte er einen Abfall des Gesamtkomplementes nachweisen. Bei keinem Patienten trat jedoch ein statistisch signifikanter Abfall der Komponenten C1q und C4 sowohl in Bezug auf ihre Konzentration als auch auf ihre Aktivität auf. Bei allen 5 Patienten zeigte sich vielmehr ein Konzentrations- und Aktivitätsabfall der Komponente C3, des Properdins (Faktor P) und des Faktors B. Darüberhinaus wurden immunoelektrophoretisch C3-Spaltprodukte (C3c und C3d) und Faktor B-Spaltprodukte ($B\bar{a}$ und $B\bar{b}$) im Plasma dieser Patienten gefunden.

2. Aktivierung des Komplementsytems durch Plasmin:
Es wird diskutiert, daß Kontrastmittel eine Plasminbildung auslösen und über die Wirkung des Plasmins auf das Komplementsystem zur Freisetzung von Mediatoren beitragen (Schulze 114).
Nach Untersuchungen von Taylor (126) wirkt Plasmin proteolytisch (aktivierend) auf den Faktor C3 und führt nach Untersuchungen von Ratnoff (101) den Faktor C1 in seinen aktiven Flüssigphasenzustand $\bar{C1}$ über.

Ausgehend von der Annahme, daß die Toxicität der Kontrastmittel im wesentlichen eine Folge der Komplementsaktivierung ist, provozierte Lang (54) bei einer Gruppe von Guinea-
-Meerschweinchen durch Injektion von CVF (Cobra-Venom-
-Factor) für mehr als 24 Stunden einen völligen Verbrauch

des Komplementes infolge einer Nebenschlußaktivierung. Es konnten keine Unverträglichkeitsreaktionen festgestellt werden. Dieser Gruppe und zwei unbehandelten Kontrollgruppen von Guinea-Meerschweinchen wurden daraufhin gleichhohe letale Grenzdosen eines Kontrastmittels verabreicht. Bei allen Gruppen überlebten etwa gleich viele Guinea--Meerschweinchen (2 bis 3 von 10 in jeder Gruppe).
Aus diesen Versuchen schließt der Verfasser, daß Kontrastmittel allein über eine Komplementsaktivierung Unverträglichkeitsreaktionen nicht auslösen können.

6.3.2. Die Aktivierung des kininbildenden Systems durch Kontrastmittel

Die Aktivierung des kininbildenden Systems durch Kontrastmittel wird diskutiert (Schulze 114).
Eine Mitwirkung der Kinine wird bei vielen pathologischen Zuständen vermutet. Sie bewirken an Herz und Kreislauf eine Erhöhung des Herzzeitvolumens durch Zunahme von Herzfrequenz und Schlagvolumen, gleichzeitig aber eine starke periphere Vasodilatation, so daß eine Blutdrucksenkung resultiert. Die Permeabilität der Kapillaren wird erhöht. Sehr ausgeprägt ist die bronchokonstriktorische Wirkung. Die glatte Muskulatur des Darmes wird sowohl kontrahiert als auch relaxiert.
Eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung des kininbildenden Systems spielt der Hageman-Faktor des Fibrinolyse--Gerinnungssystems , da sowohl der aktivierte Hageman-

Faktor als auch Hageman-Faktor-Bruchstücke Präkallikrein in Kallikrein umwandeln (Kaplan 44). Damit wird zugleich ein positiver feedback-Mechanismus angeregt, da Kallikrein unterstützend auf die Hageman-Faktor-Aktivierung wirkt.

Zum Komplementsystem besteht folgender Zusammenhang: Das bei der Aktivierung des kininbildenden Systems freigesetzte Spaltprodukt Kf wirkt unterstützend auf die C3-Konvertase-Bildung (Gigli 31).

6.3.3. Die Aktivierung des Fibrinolyse-Gerinnungssystems durch Kontrastmittel

Aus der klinischen Erfahrung und aus In-vivo- und In-vitro-Versuchen ist eine gerinnungsfördernde als auch eine gerinnungshemmende Wirkung der Röntgenkontrastmittel bekannt. Im einzelnen werden folgende Wirkungen der Kontrastmittel auf das Fibrinolyse-Gerinnungssystem beschrieben: Verlängerung der Thrombinzeit in vivo (Bernstein 8) und in vitro (Müller 83, Bernstein 8, Ohler 88, Fareed 28, Moncada 80, Schulze 112), Verlängerung der Reptilasezeit in vitro (Schulze 112), Verlängerung der Rekalzifizierungszeit in vitro (Müller 83, Ohler 88), Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit in vivo (Stein 118) und in vitro (Müller 83, Haugen 38, Ohler 88, Moncada 80, Fareed 28, Stein 118, Schulze 112), Verringerung des Quickwertes in vivo (Stein 118) und in vitro (Müller 83, Haugen 38, Fareed 28, Moncada 80, Kutt 51, Stein 118, Schulze 112), Abnahme der Fibrinogenkonzentration in

vivo (Bernstein 8) und in vitro (Bernstein 8, Schulze 113), Abnahme der Prothrombinkonzentration in vitro (Schulze 113), Abnahme der Prothrombinaktivität in vitro (Müller 83), Abnahme der Faktor V- Aktivität in vivo (Stein 118) und in vitro (Kutt 51, Stein 118, Schulze 112, Müller 83), Abnahme der Faktor VII- Aktivität in vivo (Stein 118) und in vitro (Müller 83), Abnahme der Faktor VIII- Aktivität in vivo (Maurer 74) und in vitro (Fareed 28, Stein 118), Abnahme der Faktor IX- Aktivität in vitro (Müller 83, Fareed 28), Abfall der Thrombozytenzahl in vivo (Maurer 74) und in vitro (Schulze 113), Freisetzung von ADP aus zerfallenden Thrombozyten in vitro (Schulze 113) und Verlängerung der r- und k- Zeit im Thrombelastogramm in vivo (Maurer 74).

Im Gegensatz zu der bisherigen Beschreibung der antikoagulierenden Eigenschaften von Röntgenkontrastmitteln steht der Bericht Maurers (74) über 11 Patienten mit einer Neigung zur Hyperkoagulolabilität nach Kontrastmittelapplikation. Bei diesen11 von 25 untersuchten Patienten waren die kontaktaktivierbaren Faktoren wie die der Vorphase der Gerinnung, insbesondere der Faktor VIII , über mindestens 20 % des Ausgangswertes erhöht. Die Faktoren der 1. Gerinnungsphase (Quicktest, Faktor II, Faktor V und Faktor VIII) waren in der Regel mit Ausnahme des Faktors V nicht beeinflußt. Nach 2 bis 6 Stunden trat eine kompensatorische Fibrinolyse auf.

Bei einer zweiten Gruppe von 5 Patienten von den 25 untersuchten kommt es zur Verlängerung der Gerinnungszeiten

mit sofortigem Abfall des Faktors VIII, zu einem pathologischen Prothrombinverbrauch im Serum 2 Stunden p.i., zu einem deutlichen Thrombozytenabfall und einer Verlängerung der r- und k- Zeit im Thrombelastogramm.
Die dritte Gruppe von 9 Patienten zeigte keine Verschiebungen im Gerinnungsablauf.
Der Autor nimmt an, daß nach Kontrastmittelapplikation vermehrt Thrombozyten zerfallen und partielle Thromboplastine freisetzen, die eine beschleunigte Umsatzrate der Gerinnungsfaktoren einleiten. Die überschießende Freisetzung partieller Thromboplastine führt zur Verbrauchskoagulopathie mit Ablagerung körpereigenen Fibrins in den Endstromkapillaren sowie einer sekundären hämorrhagischen Diathese. Eine geringere Freisetzung partieller Thromboplastine führt zur Hyperkoagulolabilität mit darauf folgender gesteigerter kompensatorischer Fibrinolyse.
Schulze (112, 113) hält auf Grund seiner In-vitro-Untersuchungen und der bisher bekannten Kontrastmittelnebenwirkungen eine Verbrauchskoagulopathie mit reaktiver Hyperfibrinolyse nach Kontrastmittelapplikation ebenfalls für wahrscheinlich.

7. Material und Methoden

Untersucht wurden folgende Kontrastmittel:

Methylglucamin-Jodipamid (Biligrafin forte^{R})

Methylglucamin-Jothalamat (Conray 60^{R})

Natrium/Meglumin-Diatrizoat (Urovison^{R})

7.1. Mischserum- und Mischplasmagewinnung für die In-vitro-Versuche sowie Kontrastmittelapplikation und Inkubation

Mischserumgewinnung : Zur Bestimmung der Gesamtkomplementsaktivität sowie der Konzentrationen des C3-Aktivators und des Faktors C3c wurde von mindestens 5 Personen je 5 ml Venenblut hämolysefrei entnommen und in Glaszentrifugenröhrchen abgefüllt. Nach Ausbildung des Blutkuchens wurden die Proben 10 min mit 1500 g (g=Erdbeschleunigung) zentrifugiert. Die überstehenden Seren wurden abpipettiert und in einem Kunststoffgefäß miteinander gepoolt.

Mischcitratplasmagewinnung : Zur Bestimmung der Aktivitäten der Faktoren XII und XIII wurde von mindestens 5 Personen je 4,5 ml Venenblut hämolysefrei mit einer Spritze, in der bereits 0,5 ml Citrat-Pufferlösung vorgelegt waren, entnommen. Zum Mischen des Spritzeninhalts wurden die Spritzen mehrmals vorsichtig ohne Schaumbildung gekippt. Die für die Faktor XII - Aktivitätsbestimmung vorgesehenen Spritzeninhalte wurden jeweils rasch in nicht silikonisierte Zentrifugenröhrchen gefüllt und 5 min bei 3000 g zentrifugiert. Die überstehenden Plasmen wurden abpipettiert

und im nicht silikonisierten Gefäß miteinander gepoolt. Die für die Faktor XIII-Aktivitätsbestimmung vorgesehenen Spritzeninhalte wurden jeweils in nicht silikonisierte Zentrifugenröhrchen, in denen bereits jeweils 0,1 ml eines polyvalenten Proteinaseinhibitors vorgelegt waren, gefüllt. Die Röhrchen wurden zum Mischen des Inhalts vorsichtig gekippt und darauf über 10 min bei 3000 g zentrifugiert. Die überstehenden Plasmen wurden abpipettiert und im nicht silikonisierten Gefäß miteinander gepoolt.

Kontrastmittelapplikation und Inkubation:

Aus den gewonnenen Poolseren und -plasmen wurden Proben zu je 1ml auf nicht silikonisierte Reagenzgläser verteilt und zunächst mit isotoner Kochsalzlösung, dann mit einem Kontrastmittel entsprechend den Tabellen 1-5 versetzt. Alle Ansätze wurden bei 37°C über 15 min inkubiert. Danach erfolgte die Aktivitäts- bzw. Konzentrationsbestimmung der Gerinnungs- und Komplementfaktoren.

Ansätze zur Bestimmung der Wirkung von Kontrastmitteln auf die Konzentration bzw. Aktivität der Gerinnungs- und Komplementfaktoren:

Tabelle 1: Gesamtkomplement

a) Poolserum: 1 ml je Probe

Biligraphin forte R : in steigenden Dosen zu 0 , 20 , 40 , 50 , 60 , 80 µl

isotone Kochsalzlösung : zum Auffüllen jedes Ansatzes

auf 1,2 ml Gesamtvolumen in abnehmenden Dosen zu 200 , 180 , 160 , 150 , 140 , 120 µl

b) Poolserum: 1 ml je Probe

Conray 60^{R} : in steigenden Dosen zu 0 , 50 , 100 , 150 , 200 , 250 , 300 µl

isotone Kochsalzlösung: zum Auffüllen jedes Ansatzes auf 1,3 ml Gesamtvolumen in abnehmenden Dosen zu 300, 250 , 200 , 150 , 100 , 50 , 0 µl

c) Poolserum: 1 ml je Probe

Urovison ^{R} : in steigenden Dosen zu 0 , 50 , 100 , 150, 200 , 250 , 300 µl

isotone Kochsalzlösung: zum Auffüllen jedes Ansatzes auf 1,3 ml Gesamtvolumen in abnehmenden Dosen zu 300 , 250 , 200 , 150 , 100 , 50 , 0 µl

Tabelle 2 : C3-Aktivator

a) Poolserum: 1 ml je Probe

Biligrafin forte^{R}: 0 , 20 , 40 , 60 , 80 , 100 , 110 , 120 , 150 µl

Gesamtvolumen: 1,2 ml durch Auffüllen mit isotoner Kochsalzlösung

b) Poolserum: 1ml je Probe

Conray 60^{R}: 0 , 50 , 100 , 150 , 200 , 250 , 300 µl

Gesamtvolumen: 1,3 ml (aufgefüllt mit Kochsalzlös.)

d) Poolserum: 1 ml je Probe

Urovison ^{R}: 0 , 50 , 100 , 150 , 200 , 250 , 300 µl

Gesamtvolumen : 1,3 ml (aufgefüllt mit Kochsalzlös.)

Tabelle 3 : Faktor C3c

a) Poolserum : 1ml je Probe

Biligrafin forte ^{R}: 0 , 20 , 40 , 60 , 80 , 100 , 110 , 120 , 150 , 180 , 200 µl

Gesamtvolumen: 1,2 ml (aufgefüllt mit isot. Kochsalzlös.)

b) Poolserum: 1 ml je Probe

Conray 60^{R}: 0 , 50 , 100 , 150 , 200 , 250 , 300 µl

Gesamtvolumen: 1,3 ml (aufgefüllt mit isot. Kochsalzlös.)

c) Poolserum: 1 ml je Probe

Urovison^{R}: 0 , 50 , 100 , 150 , 200 , 250 , 300 µl

Gesamtvolumen: 1,3 ml (aufgefüllt mit isot. Kochsalzlös.)

Tabelle 4 : Faktor XII

a) Poolcitratplasma: 1 ml je Probe

Biligrafin forte^{R}: 0 , 20 , 40 , 60 , 80 , 100 , 120 , 150 µl

Gesamtvolumen: 1,2 ml (aufgefüllt mit isot. Kochsalzlös.)

b) Poolcitratplasma: 1ml je Probe

Conray 60^{R}: 0 , 50 , 100 , 150 , 200 , 250 , 300 µl

Gesamtvolumen: 1,3 ml (aufgefüllt mit isot. Kochsalzlös.)

c) Poolcitratplasma: 1ml je Probe

Urovison^{R}: 0 , 50 , 100 , 150 , 200 , 250 , 300 µl

Gesamtvolumen: 1,3ml (aufgefüllt mit isot. Kochsalzlös.)

Tabelle 5 : Faktor XIII

a) Poolcitratplasma: 1 ml je Probe

Biligrafin forte^{R}: 0 , 20 , 40 , 60 , 80 µl

Gesamtvolumen: 1,1 ml (aufgefüllt mit isot. Kochsalzlös.)

b) Poolcitratplasma: 1ml je Probe

Conray 60^{R}: 0 , 50 , 100 , 150 , 200 , 250 , 300 µl

Gesamtvolumen: 1,3 ml (aufgefüllt mit isot. Kochsalzlös.)

c) Poolcitratplasma: 1ml je Probe

Urovison^{R}: 0 , 50 , 100 , 150 , 200 , 250 , 300 µl

Gesamtvolumen: 1,3 ml (aufgefüllt mit isot. Kochsalzlös.)

Reagenzien:

Citratpufferlösung: 0,1 mol/l Citratgehalt, pH 4,5 bis 4,8
Behring Werke AG , Marburg

polyvalenter Proteinaseinhibitor : 250 Antiplasmineinheiten pro ml , aus dem Gerinnungsfaktor XIII - Testbesteck K.-Nr. 102 E/ A 234 K / 103 A /3 Behring Werke AG, Marburg

Instrumentarium :

5 ml - Einmalspritzen , nicht silikonisierte Zentrifugenröhrchen , Glaszentrifugenröhrchen , Eppendorpfpipetten, nicht silikonisierte Reagenzgläser

7.2. Enzymaktivitäts- und Konzentrationsbestimmungen

7.2.1. Aktivitätsbestimmung des Gesamtkomplementes im Poolhumanserum

Die Bestimmung des Gesamtkomplementes erfolgte mit Hilfe der Immunhämolyse als Indikatorsystem (Mayer 75). Die gepufferten Agarträger mit sensibilisierten Schafserythrozyten (Quantiplate - K - Diffusionsplatten^{R} vom Biotest-Serum-Institut GmbH, Frankfurt) wurden jeweils mit 5 µl des zu untersuchenden Serums als Komplementquelle geimpft. Die Agarträger wurden abgedeckt und bei 37 ^{o}C über 20 Std inkubiert. Bei vorhandenem Komplement bildeten sich an den Impfstellen Hämolysehöfe aus. War bereits Komplement auf Grund der Kontrastmitteleinwirkung verbraucht worden, so wies der Agarträger entsprechend kleinere Hämolysehöfe auf. Die Durchmesser der Hämolysehöfe wurden mit der Meßlupe auf 0,1 mm genau ausgemessen.

Als Standard-Referenzserum diente lyophilisiertes Standardserum, das nach Auflösen mit bidestilliertem Wasser unverdünnt sowie mit isotoner Kochsalzlösung 1:2 und 1:5 verdünnt auf drei weitere Impflöcher jedes Agarträgers aufgetragen wurde. Das unverdünnte Standard-Referenzserum enthielt 160 Einheiten CH_{100} (160 hämolytische Einheiten) pro ml, wobei 1 Einheit CH_{100} $2x10^{8}$ sensibilisierte Schafserythrozyten bei pH 7,4 in 60 min und bei 37^{o}C lysiert.

Somit konnte für jeden Agarträger eine Eichgerade erstellt werden, indem auf halblogarithmischem Papier der Gehalt an hämolytischen Einheiten CH_{100} in den unterschiedlichen Verdünnungen des Standard-Referenzserums über die Durchmesser der dazugehörigen Hämolysehöfe aufgetragen wurde.

Das Verfahren sei an einem Meßbeispiel zur Erstellung einer Eichkurve für einen Agarträger erläutert:

Durchmesser D der Hämolysehöfe (mm)	5,3	4,6	3,6
Einheiten CH_{100} (ml^{-1})	160	80	32

Die Näherungsgerade durch die Punkte (5,3 / log 160) , (4,6 / log 80) und (3,6 / log 32) lautet nach der Methode der linearen Progression (Abbildung 1) :

$\log$ (CH_{100}-Gehalt) = 0,410253427·D + 2,464622511 x 10^{-2}

Reagenzien:

Quantiplate-K-Diffusionsplatten^{R} : Biotest-Serum-Institut GmbH , Frankfurt

Standard-Referenzserum mit 160 Einheiten CH_{100} / ml : Biotest-Serum-Institut GmbH , Frankfurt

Instrumentarium :

5 µl-Pipetten, Meßlupe mit Genauigkeit auf 0,1 mm

7.2.2. Konzentrationsbestimmung des C3-Aktivators im Poolhumanserum

Die Konzentrationsbestimmung des C3-Aktivators erfolgte mit Hilfe der einfachen radialen Immunodiffusion als Indikatorsystem (Mancini 70) . Der verwendete Testsatz wurde von den Behring Werken Marburg bezogen .

Die Agarträger mit monospezifischem Antiserum gegen den C3-Aktivator wurden jeweils mit 5 µl des zu untersuchenden

Serums als C3-A-Quelle geimpft und anschließend in einer feuchten Kammer über 2 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Bei vorhandenem C3-A im Poolhumanserum bildeten sich an den Impfstellen Präzipitatringe aus. War der C3-Aktivator auf Grund der Kontrastmitteleinwirkung zum Teil verbraucht worden, so wies der Agarträger entsprechend kleinere Präzipitatringe auf. Die Durchmesser der Präzipitatringe wurden auf 0,1 mm genau mit Hilfe einer Meßlupe ausgemessen.

Als Standard für die quantitative immunologische Bestimmung des C3-Aktivators diente lyophilisiertes Protein-Standard-Plasma, das nach Auflösen mit bidestilliertem Wasser (0,5 ml) unverdünnt sowie mit isotoner Kochsalzlösung 1:2 und 1:4 verdünnt auf drei weitere Impflöcher jedes Agarträgers aufgetragen wurde (jeweils 5 µl). Das unverdünnte Standard-Plasma enthielt 13,5 mg des C3-Aktivators pro 100 ml .

Somit konnte für jeden Agarträger eine Eichgerade aufgestellt werden, indem auf linearem Papier der Gehalt an C3-A in den unterschiedlichen Verdünnungen des Protein-Standard-Plasmas über die Quadrate der Durchmesser der dazugehörigen Präzipitatringe aufgetragen wurde.

Das Verfahren sei an einem Meßbeispiel zur Erstellung einer Eichkurve für einen Agarträger erläutert:

Durchmesser D der Präzipitatringe (mm):	6,4	5,1	4,5
C3-A-Gehalt (mg/100 ml) :	13,5	6,75	3,375

Die Näherungsgerade durch die Punkte ($6,4^2$ / 13,5) , ($5,1^2$ / 6,75) und ($4,5^2$ / 3,375) lautet nach der Methode der linearen Progression (Abbildung 2) :

C3-A-Gehalt = 0,481401482 x D^2 - 6,120945757

Reagenzien:

M-Partigen^R- Immundiffusionsplatten C3-A :

Ka.-Nr. 2103 Behring-Werke,Marburg

Protein-Standard-Humanplasma:

Ka.-Nr. 1175 Behring-Werke ,Marburg

Instrumentarium:

5 µl-Pipetten , Meßlupe

7.2.3. Konzentrationsbestimmung des Faktors C3c im Poolhumanserum

Die Konzentrationsbestimmung des Faktors C3c erfolgte analog der Konzentrationsbestimmung des C3-Aktivators mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusion als Indikatorsystem (Mancini 70) .

Der Testsatz zur Bestimmung des Faktors C3c wurde von den Behring-Werken Marburg bezogen.

Als Standard für die quantitative immunologische Bestimmung diente stabilisiertes Standard-Humanserum, das unverdünnt sowie mit isotonischer Kochsalzlösung 1:2 und 1:4 verdünnt auf drei zusätzliche Impflöcher jedes Agarträgers aufgetragen wurde (jeweils 5 µl). Das unverdünnte Standard-Humanserum enthielt 80 mg des Faktors C3c pro 100 ml .

Somit konnte für jeden Agarträger eine Eichgerade aufgestellt werden, indem auf linearem Papier der Gehalt an C3c in den unterschiedlichen Verdünnungen des Protein-Standard-Serums über die Quadrate der Durchmesser der dazugehörigen Präzi-

pitatringe aufgetragen wurde.

Das Verfahren sei auch hier an einem Meßbeispiel zur Erstellung einer Eichkurve für einen Agarträger erläutert.

Durchmesser D der Präzipitatringe (mm) :	7,3	5,3	4,4
C3c-Gehalt (mg/100 ml) :	88	44	22

Die Näherungsgerade durch die Punkte ($7,3^2$ / 88) , ($5,3^2$ / 44) und ($4,4^2$ / 22) lautet nach der Methode der linearen Progression (Abbildung 3) :

$$\text{C3c-Gehalt} = 1,900802245 \times D^2 - 12,49560606$$

Reagenzien:

M-Partigen^R-C3c-Immundiffusionsplatten :

Ka.-Nr. 1615 Behring-Werke , Marburg

Standard-Humanserum :

Ka.-Nr. A 975 Behring-Werke , Marburg

Instrumentarium :

5 µl - Pipetten , Meßlupe mit 0,1 mm - Genauigkeit

7.2.4. Aktivitätsbestimmung des Faktors XII im Poolhumancitratplasma

Die Aktivitätsbestimmung des Faktor XII erfolgte nach dem Prinzip des partiellen Thromboplastinzeit-Testes (Proctor 97) . Der Testsatz zur Aktivitätsbestimmung wurde von der Dade & Merz AG Bern bezogen.

Das zu untersuchende Plasma wurde mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung 1:5 verdünnt. 0,1 ml des verdünnten

Plasmas wurden mit 0,1 ml Faktor XII-Mangelplasma und 0,1 ml aktivierter Phospholipidsuspension gemischt. Nach 4-minütiger Inkubation (Aktivierung der Vorphase) und Zugabe von Calciumchlorid war die Gerinnungszeit der Mischung abhängig vom Faktor XII-Gehalt des zu untersuchenden Plasmas.

Arbeitsanleitung zur Erstellung einer Eichkurve:

Im nicht silikonisierten Glas 0,1 ml des kontrastmittelfreien Citratplasmas mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung auf 1:5 verdünnen. Der Gehalt dieses auf 1:5 verdünnten Plasmas an Faktor XII wird als Nullwert (100 %) definiert. Weitere Verdünnungen auf 1:10 (50 %) , 1:20 (25%) und 1:40 (12,5 %) mit Diäthylbarbiturat-Acetat-Puffer herstellen. Die Röhrchen sofort bis zur Untersuchung in den Kühlschrank stellen.

Lyophilisiertes Faktor XII-Mangelplasma mit 1 ml bidestilliertem Wasser auflösen. In ein auf 37°C vorgewärmtes nicht silikonisiertes Röhrchen 0,1 ml Faktor XII-Mangelplasma, 0,1 ml des auf 1:5 (1:10 bei der 2. , 1:20 bei der 3. und 1:40 bei der 4. Messung) verdünnten kontrastmittelfreien Citratplasmas und 0,1 ml aktiviertes Cephaloplastin geben. Nach kurzem Schütteln des Röhrchens wird genau 4 min bei 37 °C inkubiert. Danach sofort 0,1 ml vorgewärmte Calciumchloridlösung (0,025 molar) in das Röhrchen einpipettieren, das Röhrchen schütteln und in ein Wasserbad von 37° C stellen. Unter ständigem mechanischen Drehen des Röhrchens kann mit Hilfe einer im Röhrchen mitbewegten Kugel das Auftreten eines Fibrinnetzes erkannt werden. Die Zeit zwischen Calciumchloridgabe und Fibrinnetzbildung wird gemessen.

Auf doppelt logarithmischem Papier wird die Gerinnungszeit über den Faktor XII- Gehalt (in %) aufgetragen und eine Näherungsgerade durch die 4 Meßpunkte gelegt.
Das Verfahren sei an einem Meßbeispiel zur Erstellung einer Eichkurve für ein Poolplasma erläutert :

Faktor XII-Gehalt (%) :	100	50	25	12,5
Gerinnungszeit t (sec):	44,1	51	66,5	75

Die Näherungsgerade durch die Punkte (log 100 / log 44,1), (log 50 / log 51) , (log 25 / log 66,5) und (log 12,5 / log 75) lautet nach der Methode der linearen Progression (Abbildung 4) :

log(Ger.-zeit) = - 0,268119295 x log (Faktor XII - Gehalt) + 2,177643584

Reagenzien :

Diäthylbarbiturat-Acetat-Pufferlösung: pH 7,6
Ka.-Nr. 49 C Behring-Werke , Marburg

lyophilisiertes Faktor XII-Mangelplasma :
Ka.-Nr. 281024 Dade & Merz AG , Bern

aktiviertes Cephaloplastin :
Ka.-Nr. B 4231 - 30 Dade & Merz AG , Bern

Calciumchloridlösung : 0,025 mol/l
Ka.-Nr. 434 Behring-Werke , Marburg

7.2.5. Aktivitätsbestimmung des Faktors XIII im Poolhumancitratplasma

Der Testsatz zur Aktivitätsbestimmung des Faktors XIII wurde von den Behring-Werken Marburg bezogen.

Prinzip:

Das zu untersuchende Plasma wird mit calciumhaltiger Thrombinlösung zum Gerinnen gebracht. Bei einer Aktivitätshemmung des Faktors XIII können die kovalenten Bindungen der Vernetzungspunkte im Fibrinnetz nicht stabilisiert werden. Sie lassen sich mit einer Harnstofflösung wieder aufbrechen. Die Bestimmung wird spezifisch durch vorherige Inkubation des Plasmas mit Anti-Faktor XIII-Antiserum verschiedener Konzentrationsstufen.

Das verwendete Anti-Faktor XIII-Antiserum war so eingestellt, daß eine Verdünnung von 1:10 gerade 100 % der Faktor XIII - Aktivität im normalen Plasma hemmte und sich ein gebildetes Gerinsel somit in 9-molarer Harnstofflösung vollständig auflösen ließ. Monojodessigsäure konnte zum Auflösen der Fibringerinsel nicht verwendet werden, da die Kontrastmittel Biligrafin forte^{R} und Urovison^{R} sich durch Monojodessigsäure ausfällen ließen.

Arbeitsvorschrift :

Ansetzen einer Anti-Faktor XIII-Antiserum-Verdünnungsreihe nach folgendem Schema:

Verdünnungsfaktor :	1:8	1:10	1:11
Antifaktor XIII-Antiserum (ml) :	0,1	0,1	0,1
isotone Kochsalzlösung (ml) :	0,7	0,9	1,0
Faktor XIII-Restaktivität (%):	125	100	90,9

1:12	1:14	1:16	1:20	1:25	1:33	1:50	1:100
0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
1,1	1,3	1,5	1,9	2,4	3,2	4,9	9,9
83,3	71,4	62,5	50	40	30,3	20	10

Herstellung einer Calciumchlorid-Gebrauchslösung (0,05 molar):
2 ml Calciumchlorid-Stammlösung in einem 20 ml-Meßkolben mit Aqua bidest. auf 20 ml auffüllen.
Herstellung einer Thrombin-Calciumchlorid-Lösung:
Inhalt einer Abfüllung Test - Thrombin in 3,5 ml Calciumchlorid-Gebrauchslösung (0,05 molar) auflösen.
Die Lösung bleibt bei Raumtemperatur für längstens 8 Stunden stabil.

In 11 Reagenzgläser werden je 0,1 ml der verschiedenen Anti-Faktor XIII-Antiserum-Verdünnungen und je 0,2 ml des zu untersuchenden Plasmas pipettiert. Nach vorsichtigem Schütteln bleiben die Ansätze 30 min bei Raumtemperatur stehen. In jedes Röhrchen werden sodann je 0,1 ml Thrombin-Calciumchlorid-Lösung gegeben und gut gemischt. Zur vollständigen Gerinselbildung bleiben die Ansätze 60 min bei Raumtemperatur stehen. In jedes Röhrchen werden schließlich 3 ml einer 9 molaren Harnstofflösung pipettiert und die Röhrchen mit Gummistopfen verschlossen.
Alle Ansätze einer Versuchsserie (11 x n Ansätze bei n verschiedenen Kontrastmittelkonzentrationen) werden für 20 Stunden bei Raumtemperatur in einen mechanischen Rüttler gestellt. Danach wird für jede Kontrastmittelkonzentration diejenige Verdünnungsstufe der Anti-Faktor XIII-

Antiseren ermittelt, bei der sich das Gerinsel noch gelöst hat. Jeder ermittelten Verdünnungsstufe kann wie oben angegeben eine prozentuale Restaktivität des Faktors XIII zugeordnet werden.

Reagenzien:

Gerinnungsfaktor XIII-Testbesteck Behring-Werke, Marburg

Ka.-Nr. 102E/A234K/103A/3

mit folgendem Inhalt :

Anti-Faktor XIII - Untereinheit A - Antiserum vom Kaninchen

polyvalenter Proteinaseinhibitor (250 Antiplasmineinheiten pro ml)

Test-Thrombin (60 NIH-Einheiten pro Abfüllung)

Calciumchlorid-Stammlösung

Abbildung 1: Eichkurve für einen Agarträger zur Enzymaktivitätabestimmung des Gesamtkomplementes

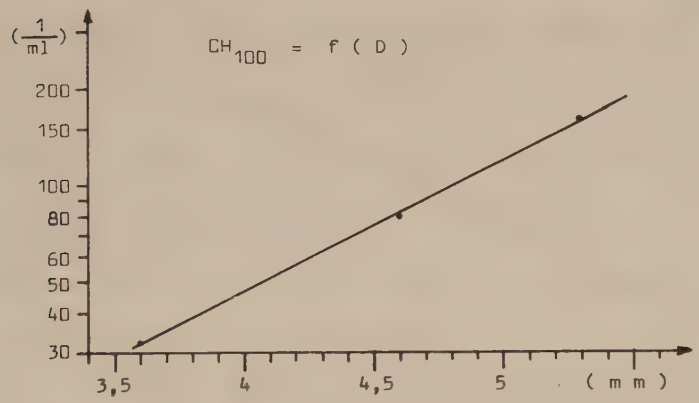


Abbildung 2 : Eichkurve für einen Agarträger zur Konzentrationsbestimmung des C3-Aktivators

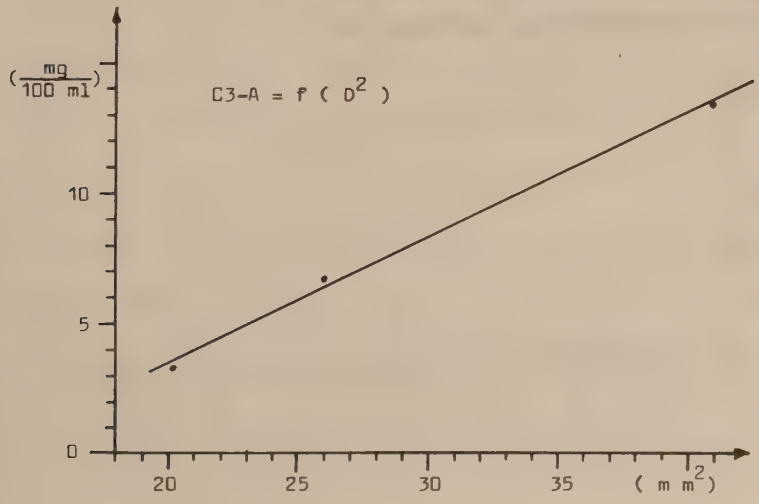


Abbildung 3 : Eichkurve für einen Agarträger zur Konzentrationsbestimmung des Faktors C3c

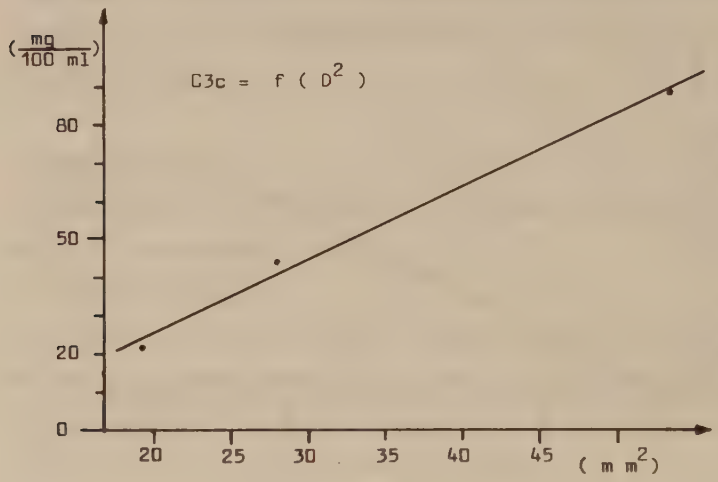
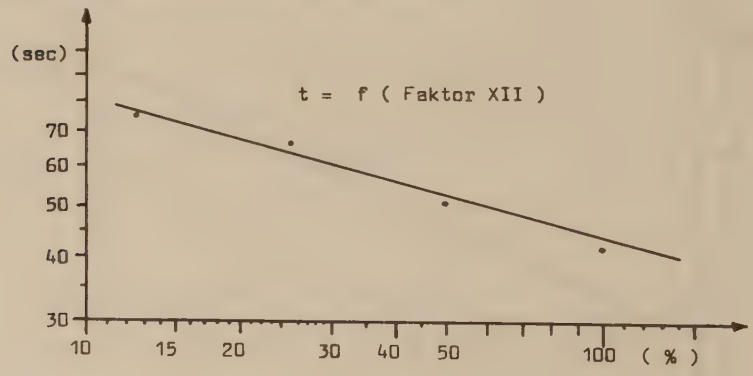


Abbildung 4 : Eichkurve für ein Poolplasma zur Enzymaktivitätsbestimmung des Faktors XII



8. Ergebnisse

Im folgenden werden die Versuchsergebnisse in tabellarischer Form aufgeführt. Die Reihenfolge der Tabellen entspricht der Folge der Versuchsbeschreibungen. Die Enzymaktivität / -konzentration wird prozentual angegeben. Die unveränderte Aktivität / Konzentration entspricht per definitionem 100 %, somit wird jeweils nur die relative Restaktivität /-konz. aufgelistet. Die Konzentration des Kontrastmittels wird in mmol/l angegeben. Das Bezugsvolumen ist dabei das Gesamtvolumen, das sich aus Serum bzw. Plasma , isotoner Kochsalzlösung und Kontrastmittel zusammensetzt.

Nachfolgende Daten liegen den Konzentrationsangaben zugrunde:

	Molekulargewicht	Salzgehalt (g/ml)
Biligrafin forte^{R}	1530	0,5
Conray 60^{R}	809	0,6
Urovison^{R}	680	0,58

Die statistische Absicherung der Ergebnisse auf Signifikanz erfolgt unter der Annahme der Gültigkeit der Normalverteilung innerhalb jeder Meßgruppe. Eine Meßgruppe besteht aus mindestens 6 Meßwerten, die aus 6 voneinander unabhängig durchgeführten Versuchen gewonnen wurden.

Es werden zwei Fälle unterschieden:

1. Um eine signifikante Abweichung einer Meßgruppe von der unveränderten 100 % -igen Enzymaktivität/-konzentration festzustellen, werden die obere und die untere Konfidenzgrenze für den Mittelwert der Meßgruppe bestimmt, innerhalb derer der Mittelwert der Grundgesamtheit mit einer 95 %-igen Wahrscheinlichkeit liegt. Die dabei zugrunde gelegte Normal-

verteilung des Mittelwertes einer Meßgruppe wird nach Student geschätzt (t-Verteilung nach Student). Liegt der Wert 100 , der der unveränderten Enzymaktivität/-konzentration entspricht, außerhalb dieser Konfidenzgrenzen, so ist die Änderung der Enzymaktivität/-konzentration signifikant bezgl. der unveränderten 100 %-igen Enzymaktivität/-konzentration.

2. Um eine signifikante Abweichung einer Meßgruppe von einer zweiten Meßgruppe festzustellen, werden die obere und die untere Konfidenzgrenze für die Differenz der beiden Mittelwerte der Meßgruppen bestimmt, innerhalb derer die Mittelwertsdifferenz der beiden Grundgesamtheiten mit einer 95 %-igen Wahrscheinlichkeit liegt. Beiden Meßgruppen wird Normalität und eine gemeinsame Varianz zugrunde gelegt und die Normalverteilung der Mittelwertsdifferenz beider Meßgruppen nach Student geschätzt (t-Verteilung nach Student , Campbell 19). Fällt die Mittelwertsdifferenz der beiden Grundgesamtheiten mit dem Wert 0 (unveränderte Enzymaktivität/-konzentration) nicht in diesen Konfidenzbereich , so sind die Enzymaktivitäten/-konzentrationen der beiden Meßgruppen signifikant verschieden.

In den Signifikanzschemen sind in der rechten Spalte unter " $t \geqq$ " die Konfidenzgrenzen in Form von t-Werten auf dem 95 % - Niveau und bei zweiseitiger Überschreitungswahrscheinlichkeit aufgelistet. Die Spalte unter " FG " enthält die in die t-Verteilung Students eingehenden Freiheitsgrade. Mit Hilfe der t-Werte in der Diagonalen können aus

Tabellenwerken zur t-Verteilung Students die Konfidenzniveaus für die Enzymaktivitäts-/-konzentrationsänderungen entnommen werden. Ist ein t-Wert in der Diagonalen größer als der entsprechende t-Wert in der rechten Spalte, so liegt Signifikanz bezgl. der dazugehörigen Enzymaktivitäts-/-konzentrationsänderung mindestens auf dem 95 % - Niveau vor.

Schließlich wird in den graphischen Darstellungen der jeweilige Schätzwert für die Standardabweichung der Grundgesamtheit einer Meßgruppe durch senkrechte Balken beidseitig des Schätzwertes für den Mittelwert wiedergegeben.

Als t-Wert erhält man unter obigen Annahmen :

$$t = \left| \frac{(\bar{x}_i - 100)\, n^{1/2}}{s_{\bar{x}_i}} \right|$$ beim Test auf Signifikanz der Enzymaktivitäts-/-konzentrationsänderung bezgl. der 100 %-igen Aktivität/Konzentration und

$$t = \left| \frac{(\bar{x}_i - \bar{x}_j)(n_i + n_j - 2)^{1/2}}{(1/n_i + 1/n_j)^{1/2} \cdot ((n_i-1)s^2_{\bar{x}_i} + (n_j-1)s^2_{\bar{x}_j})^{1/2}} \right|$$

beim Test auf Signifikanz der Enzymaktivitäts-/-konzentrationsänderung unter zwei Stichproben mit

$$\bar{x}_i = \frac{1}{n_i} \sum_{\nu=1}^{n_i} x_\nu$$ als Schätzwert für den Mittelwert der Grundgesamtheit der Stichprobe i ,

n_i als Stichprobenumfang der Stichprobe i und

$$s_{\bar{x}_i} = \left\{ \frac{1}{n_i - 1} \sum_{\nu=1}^{n_i} (\bar{x}_i - x_\nu)^2 \right\}^{\frac{1}{2}}$$ als Schätzwert für die Standardabweichung der Grundgesamtheit der Stichprobe i .

1. Gesamtkomplement in % Restaktivität nach Gabe von Jodipamid im Humanmischserum (Abbildung 5, Funktion B) .

millimolare Konzentration Jodipamid (Biligrafin forte^{R}):

5,44	10,89	13,61	16,34	21,79
86,9	83,7	84,5	79,0	0,0
86,9	83,7	75,4	71,9	0,0
95,5	83,7	75,4	79,0	0,0
86,2	75,4	60,1	32,2	0,0
86,2	75,4	54,0	32,2	0,0
96,0	84,5	60,1	42,8	0,0
89,7	72,1		0,0	0,0
89,7			44,3	0,0
80,4			39,7	0,0
89,7			44,3	0,0

2. Gesamtkomplement in % Restaktivität nach Gabe von Jothalamat im Humanmischserum (Abbildung 5, Funktion C).

millimolare Konzentration Jothalamat (Conray 60^{R}) :

28,53	57,05	85,58	114,1	142,62	171,15
119,8	115,9	119,8	142,2	139,7	139,7
106,8	104,1	95,2	128,7	124,5	124,5
95,2	93,5	106,8	116,5	156,7	111,0
111,1	99,6	123,8	123,8	154,0	154,0
99,6	111,1	111,1	138,1	111,1	138,1
111,1	111,1	99,6	138,1	138,1	138,1
80,4	80,4	100,0	100,0	124,3	111,5
84,8	94,6	105,4	105,4	105,4	117,6

3. Gesamtkomplement in % Restaktivität nach Gabe von Diatrizoat im Humanmischserum (Abbildung 5 , Funktion U).

millimolare Konzentration Diatrizoat (Urovison 58 R) :

32,81	65,62	98,42	131,22	164,03	196,83
107,4	119,8	96,3	119,8	119,8	119,8
107,4	107,4	107,4	133,5	133,5	133,5
96,3	96,3	119,8	119,8	133,5	133,5
101,8	113,5	126,5	91,3	113,5	157,3
101,8	101,8	113,5	101,8	101,8	141,1
113,5	91,3	101,8	101,8	91,3	126,5
94,6	84,8	94,6	94,6	117,6	131,1

4. C 3 - Aktivator in % Restkonzentration nach Gabe von Jodipamid im Humanmischserum (Abbildung 6 , Funktion B).

millimolare Konzentration Jodipamid (Biligrafin forte R):

5,44	10,89	16,34	21,79	27,23	29,96	32,68	40,85
101,1	101,1	101,1	89,6	71,6	58,1	42,7	11,4
97,3	101,1	101,1	93,6	75,0	51,9	42,7	11,4
97,3	93,6	97,3	89,6	75,0	58,1	45,8	5,2
94,9	98,7	94,9	83,4	62,4	23,7	16,4	11,5
94,9	94,9	94,9	76,0	62,4	26,5	16,4	7,3
94,9	94,9	90,8	72,6	62,4	21,3	16,4	9,4
98,6	94,9	102,7	95,0	87,4	65,8	38,6	5,0
						38,6	7,0

5. C 3 - Aktivator in % Restkonzentration nach Gabe von Jothalamat im Humanmischserum (Abbildung 6 ,Funktion C).

millimolare Konzentration Jothalamat (Conray 60 R) :

28,53	57,05	85,58	114,10	142,62	171,15
98,6	102,8	102,8	102,8	98,6	102,8
107,0	102,8	94,5	102,8	102,8	107,0
107,0	107,0	102,8	102,8	102,8	102,8
95,7	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
104,3	104,3	104,3	104,3	108,8	108,8
100,0	95,7	100,0	100,0	100,0	100,0
100,0	95,7	100,0	104,3	104,3	104,3

6. C 3 - Aktivator in % Restkonzentration nach Gabe von Diatrizoat im Humanmischserum (Abbildung 6 , Funktion U).

millimolare Konzentration Diatrizoat (Urovison 58 R) :

32,81	65,62	98,42	131,22	164,03	196,83
95,7	95,7	95,7	104,3	95,7	95,7
100,0	100,0	95,7	100,0	100,0	108,7
95,7	100,0	100,0	104,0	96,0	100,0
100,0	104,0	104,0	104,0	100,0	108,1
100,0	100,0	104,0	104,0	108,1	104,0
100,0	104,0	104,0	108,1	108,1	104,0

7. C 3 c (β_1A-Globulin) in % Restkonzentration nach Gabe von Jodipamid im Humanmischserum (Abbildung 7, Funktion B).

millimolare Konzentration Jodipamid (Biligrafin forte^R):

5,45	10,89	16,34	21,79	27,23	29,96	32,68	40,85	49,02	54,47
104,2	104,2	106,4	102,1	102,1	102,1	91,7	59,8	42,9	27,5
102,1	102,1	102,1	104,2	104,2	104,2	97,9	58,0	41,3	27,5
102,1	102,1	104,2	104,2	104,2	104,2	97,9	59,8	41,3	26,1
95,7	106,6	106,6	102,2	100,0	100,0	97,8	58,3	44,5	27,5
97,8	100,0	100,0	97,8	97,8	97,8	97,8	56,5	42,9	29,0
97,8	100,0	102,2	102,2	108,9	106,6	97,8	61,9	42,9	29,0

8. C 3 c (β_1A-Globulin) in % Restkonzentration nach Gabe von Jothalamat im Humanmischserum (Abbildung 7, Funktion C).

millimolare Konzentration Jothalamat (Conray 60^R):

28,52	57,05	85,58	114,10	142,63	171,15
100,0	104,5	104,5	104,5	109,1	109,1
100,0	100,0	100,0	109,1	109,1	104,5
104,5	109,1	109,1	113,8	104,5	109,1
104,7	109,4	114,2	111,8	114,2	119,1
104,7	107,0	116,6	116,6	114,2	111,8
107,0	114,2	114,2	114,2	119,1	116,6

9. C 3 c (β_1A-Globulin) in % Restkonzentration nach Gabe von Diatrizoat im Humanmischserum (Abbildung 7, Funktion U).

millimolare Konzentration Diatrizoat (Urovison 58^R) :

32,81	65,62	98,42	131,22	164,03	196,83
104,5	109,1	109,1	109,1	111,4	109,1
109,1	109,1	113,8	113,8	113,8	113,8
109,1	109,1	109,1	109,1	109,1	109,1
101,5	101,5	101,5	105,9	105,9	105,9
101,5	105,9	105,9	101,5	110,5	115,1
105,9	105,9	105,9	105,9	105,9	110,5

10. Hageman-Faktor XII in % Restaktivität nach Gabe von Jodipamid im Humanmischcitratplasma (Abbildung 8 , Funktion B) .

millimolare Konzentration Jodipamid (Biligrafin forte^R):

5,45	10,89	16,34	21,79	27,23	32,68	40,85
99,4	99,4	58,9	42,9	31,9	19,9	8,8
96,8	81,7	57,0	33,4	32,3	15,2	10,0
106,8	71,6	61,7	39,6	29,1	18,2	8,7
90,5	62,6	50,0	46,1	30,0	17,3	10,3
102,7	50,8	41,6	35,7	23,3	15,9	0,1
81,2	66,0	44,3	36,5	22,7	14,8	11,7
105,8	78,9	54,8	36,1	11,8		
109,2	89,4	55,2		20,2		

11. Hageman-Faktor XII in % Restaktivität nach Gabe von Jothalamat im Humanmischcitratplasma (Abbildung 8 , Funktion C) .

millimolare Konzentration Jothalamat (Conray 60 R) :

28,53	57,05	85,58	114,10	142,63	171,15
105,3	100,1	92,2	83,6	72,6	63,4
100,1	96,0	78,5	81,7	60,2	58,1
91,7	94,3	97,0	82,2	82,2	59,1
90,9	88,4	88,4	65,4	71,3	54,4
101,0	101,0	96,7	92,5	66,2	66,2
109,9	80,1	91,4	83,6	59,6	59,6

12. Hageman-Faktor XII in % Restaktivität nach Gabe von Diatrizoat im Humanmischcitratplasma (Abbildung 8 , Funktion U) .

millimolare Konzentration Diatrizoat (Urovison 58 R) :

32,81	65,62	98,42	131,22	164,03	196,83
88,5	92,2	97,7	92,2	79,8	71,5
92,2	100,1	100,1	92,2	79,1	71,0
78,5	92,2	67,3	72,6	62,5	54,0
81,7	85,0	85,0	69,9	64,8	47,0
104,4	100,1	92,2	85,0	72,6	62,5
100,1	100,1	78,5	85,0	62,5	58,1
109,0					

13. Faktor XIII in % Restaktivität nach Gabe von Jodipamid im Humanmischcitratplasma (Abbildung 9 , Funktion B).

millimolare Konzentration Jodipamid (Biligrafin forte^{R}):

5,94	11,88	17,83	23,77
75	36	18	0
75	36	23	0
83	50	10	0
83	50	10	0
80	66	32	0
80	50	16	0
90	45	0	0
94	50	28	0
84	53	30	0

14. Faktor XIII in % Restaktivität nach Gabe von Jothalamat im Humanmischcitratplasma (Abbildung 9 , Funktion C).

millimolare Konzentration Jothalamat (Conray 60 ^{R}) :

28,53	57,05	114,10	142,63	171,15
110	110	100	91	91
100	100	78	68	68
100	100	100	83	71
100	100	71	71	62
100	100	83	71	62
100	100	91	91	78
100	100	73	66	66
100	100	91	83	83
100	100	91	71	62

15. Faktor XIII in % Restaktivität nach Gabe von Diatrizoat im Humanmischcitratplasma (Abbildung 9 , Funktion U).

millimolare Konzentration Diatrizoat (Urovison 58 R) :

32,81	65,62	131,22	164,03	196,83
100	100	91	91	83
100	100	100	91	83
100	100	91	91	78
100	100	91	83	83
100	100	100	91	91
100	100	91	83	83

Signifikanzschema der Aktivitätsabhängigkeit des Gesamtkomplementes vom Jodipamid (t-Werte) : Abbildung 5 , Funktion B

	0,00	5,44	10,89	13,61	16,34	FG	t ≧
5,44	7,76					9	2,26
10,89		3,72				15	2,13
13,61			2,33			11	2,20
16,34				2,01		14	2,15
21,79					6,01	18	2,10

Signifikanzschema der Aktivitätsabhängigkeit des Gesamtkomplementes vom Jothalamat (t-Werte) : Abbildung 5 , Funktion C

	0,00	28,53	57,05	85,58	114,10	142,62	FG	t ≧
28,53	0,23						7	2,37
57,05		0,03					14	2,15
85,58			1,17				14	2,15
114,10				2,48			14	2,15
142,62					0,88		14	2,15
171,15						0,28	14	2,15

Signifikanzschema der Aktivitätsabhängigkeit des Gesamtkomplementes vom Diatrizoat (t-Werte) :

Abbildung 5 , Funktion U

	0,00	32,81	65,62	98,42	131,22	164,03	FG	t ≧
32,81	1,29						6	2,45
65,62		0,21					12	2,18
98,42			0,98				12	2,18
131,22				0,05			12	2,18
164,03					0,83		12	2,18
196,83						2,54	12	2,18

Signifikanzschema der Konzentrationsabhängigkeit des C 3 - Aktivators vom Jodipamid (t-Werte) :

Abbildung 6 , Funktion B

	0,00	5,44	10,89	16,34	21,79	27,23	29,96	32,68	FG	t ≧
5,44	3,40								6	2,45
10,89		0,02							12	2,18
16,34			0,25						12	2,18
21,79				3,24					12	2,18
27,23					3,07				12	2,18
29,96						3,41			12	2,18
32,68							1,36		13	2,16
40,85								4,93	14	2,15

Signifikanzschema der Konzentrationsabhängigkeit des C 3 - Aktivators vom Jothalamat (t-Werte) :

Abbildung 6 , Funktion C

	0,00	28,53	57,05	85,58	114,10	142,62	FG	t ≧
28,53	1,09						6	2,45
57,05		0,27					12	2,18
85,58			0,28				12	2,18
114,10				1,30			12	2,18
142,62					0,03		12	2,18
171,15						0,66	12	2,18

Signifikanzschema der Konzentrationsabhängigkeit des C 3 - Aktivators vom Diatrizoat (t-Werte) :

Abbildung 6 , Funktion U

	0,00	32,81	65,62	98,42	131,22	164,03	FG	t ≧
32,81	1,58						5	2,57
65,62		1,32					10	2,23
98,42			0,02				10	2,23
131,22				1,78			10	2,23
164,03					1,10		10	2,23
196,83						0,69	10	2,23

Signifikanzschema der Konzentrationsabhängigkeit der Komplementskomponente C3c vom Jodipamid (t-Werte) :

Abbildung 7 , Funktion 8

	0,00	5,45	10,89	16,34	21,79	27,23	FG	t ≧
5,45	0,04						5	2,57
10,89		1,50					10	2,23
16,34			0,73				10	2,23
21,79				1,02			10	2,23
27,23					0,41		10	2,23
29,96						0,19	10	2,23

	29,96	32,68	40,85	49,02			FG	t ≧
32,68	3,42						10	2,23
40,85		29,60					10	2,23
49,02			18,10				10	2,23
54,47				22,34			10	2,23

Signifikanzschema der Konzentrationsabhängigkeit der Komplementskomponente C3c vom Jothalamat (t-Werte) : Abbildung 7 , Funktion C

	0,00	28,52	57,05	85,58	114,10	142,63	FG	t ≧
28,52	2,99						5	2,57
57,05		1,70					10	2,23
85,58			0,73				10	2,23
114,10				0,60			10	2,23
142,63					0,01		10	2,23
171,15						0,00	10	2,23

Signifikanzschema der Konzentrationsabhängigkeit der Komplementskomponente C3c vom Diatrizoat (t-Werte) : Abbildung 7 , Funktion U

	0,00	32,81	65,62	98,42	131,22	164,03	FG	t ≧
32,81	3,76						5	2,57
65,62		0,80					10	2,23
98,42			0,37				10	2,23
131,22				0,00			10	2,23
164,03					0,88		10	2,23
196,83						0,61	10	2,23

Signifikanzschema der Aktivitätsabhängigkeit des Hageman-Faktors XII vom Jodipamid (t-Werte) : Abbildung 8 , Funktion B

	0,00	5,44	10,89	16,34	21,79	27,23	32,68	FG	t ≧
5,44	0,29							7	2,37
10,89		3,73						14	2,15
16,34			3,66					14	2,15
21,79				4,60				13	2,16
27,23					4,32			13	2,16
32,68						2,77		12	2,18
40,85							4,60	10	2,23

Signifikanzschema der Aktivitätsabhängigkeit des Hageman-Faktors XII vom Jothalamat (t-Werte) : Abbildung 8 , Funktion C

	0,00	28,53	57,05	85,58	114,10	142,63	FG	t ≧
28,53	0,06						5	2,57
57,05		1,46					10	2,23
85,58			0,61				10	2,23
114,10				2,02			10	2,23
142,63					2,55		10	2,23
171,15						2,20	10	2,23

Signifikanzschema der Aktivitätsabhängigkeit des Hageman-Faktors XII vom Diatrizoat (t-Werte) : Abbildung 8 , Funktion U

	0,00	32,81	65,62	98,42	131,22	164,03	FG	t ≧
32,81	1,50						5	2,57
65,62		0,28					11	2,20
98,42			1,43				10	2,23
131,22				0,62			10	2,23
164,03					2,47		10	2,23
196,83						1,86	10	2,23

Signifikanzschema der Aktivitätsabhängigkeit des Faktors XIII vom Jodipamid (t-Werte) : Abbildung 9 , Funktion B

	0,00	5,94	11,88	17,83	FG	t ≧
5,94	8,27				8	2,31
11,88		9,29			16	2,12
17,83			6,38		16	2,21
23,77				5,20	16	2,21

Signifikanzschema der Aktivitätsabhängigkeit des Faktors XIII vom Jothalamat (t-Werte) : Abbildung 9 , Funktion C

	0,00	28,53	57,05	114,10	142,63	FG	t ≧
28,53	1,00					8	2,31
57,05		0,00				16	2,12
114,10			3,89			16	2,12
142,63				1,89		16	2,12
171,15					1,21	16	2,12

Signifikanzschema der Aktivitätsabhängigkeit des Faktors XIII vom Diatrizoat (t-Werte) : Abbildung 9 , Funktion U

	0,00	32,81	65,62	131,22	164,03	FG	t ≧
32,81	0,00					5	2,57
65,62		0,00				10	2,23
131,22			3,16			10	2,23
164,03				2,23		10	2,23
196,83					2,01	10	2,23

Abbildung 5 : Restaktivität des Gesamtkomplementes nach Applikation von Jodipamid (B) , Jothalamat (C) und Diatrizoat (U) in unterschiedlichen Dosen

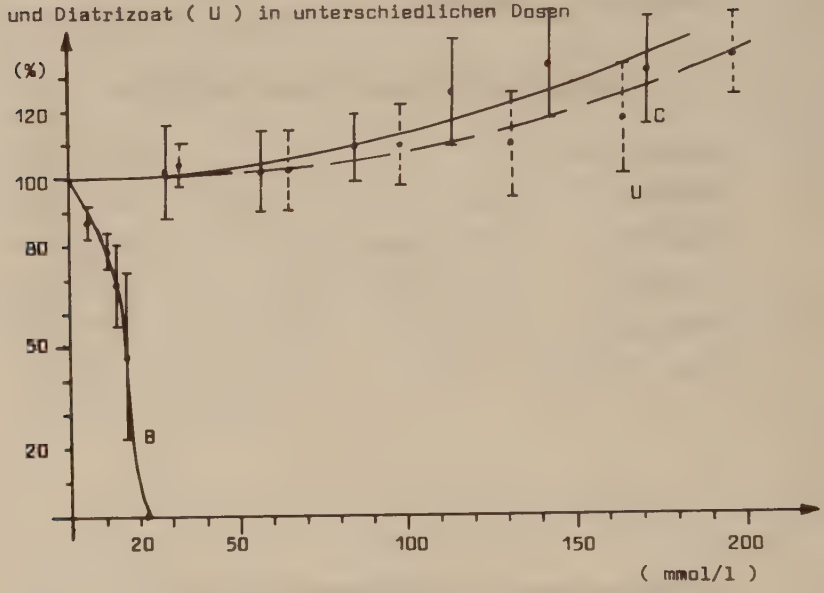


Abbildung 6 : Restkonzentration des C3-Aktivators nach Applikation von Jodipamid (B), Jothalamat (C) und Diatrizoat (U) in unterschiedlichen Dosen

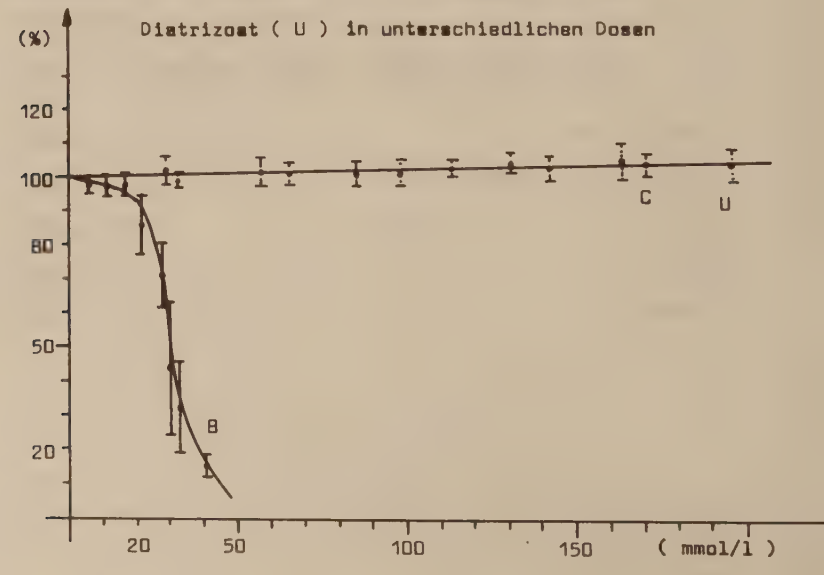


Abbildung 7 : Restkonzentration des Komplementfaktors C3c nach Applikation von Jodipamid (B), Jothalamat (C) und Diatrizoat (U) in unterschiedlichen Dosen

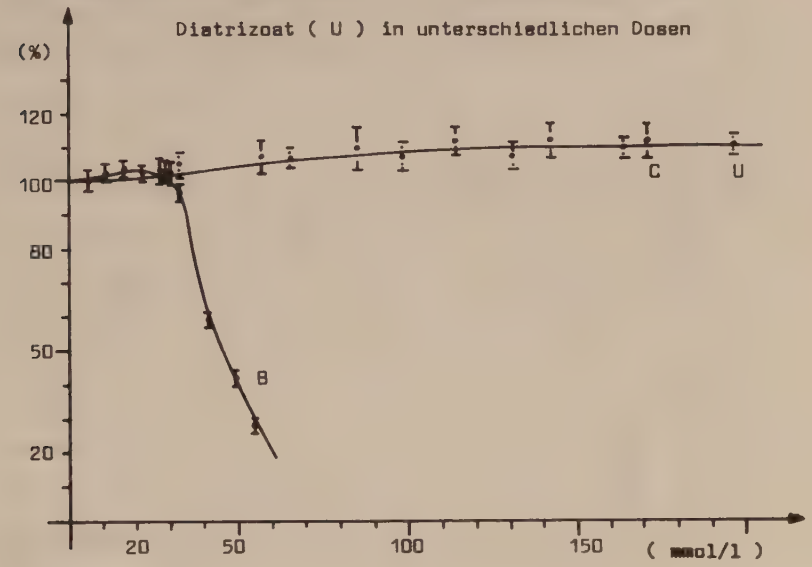


Abbildung 8 : Restaktivität des Faktors XII nach Applikation von Jodipamid (B), Jothalamat (C) und Diatrizoat (U) in unterschiedlichen Dosen

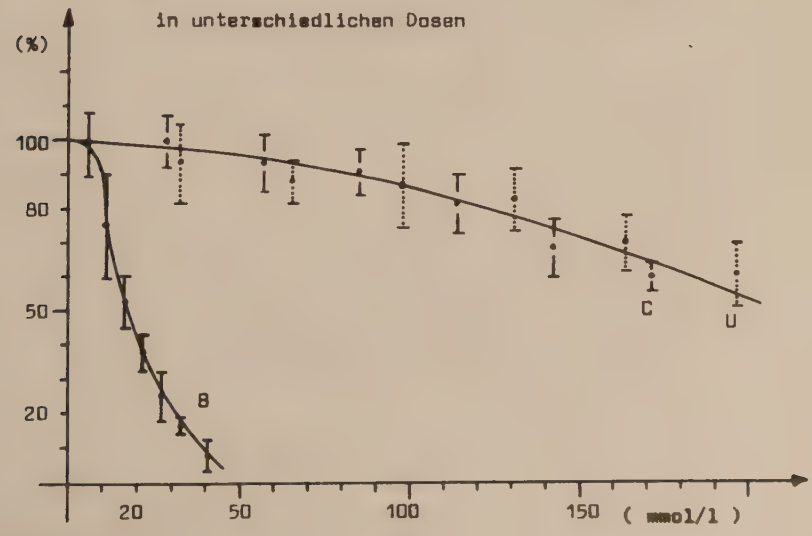
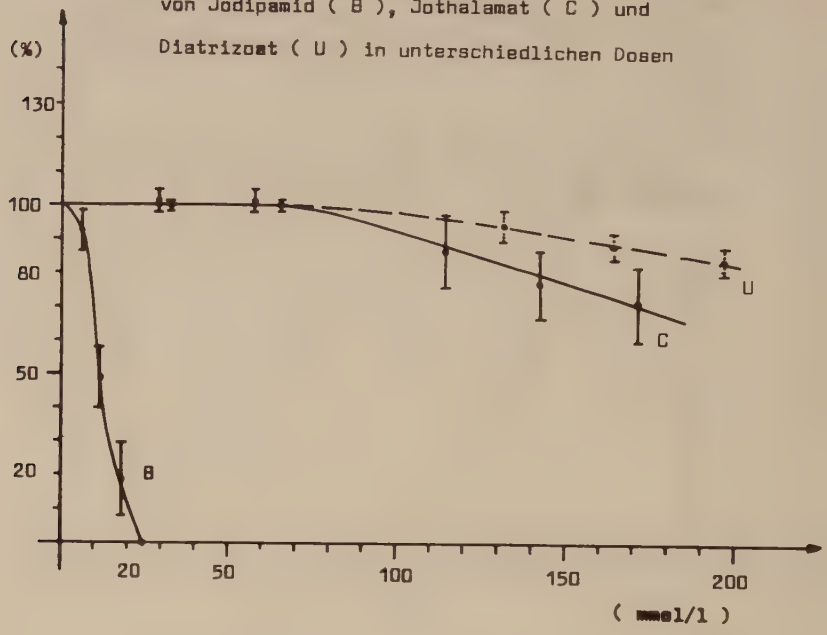


Abbildung 9 : Restaktivität des Faktors XIII nach Applikation von Jodipamid (B), Jothalamat (C) und Diatrizoat (U) in unterschiedlichen Dosen



9. Diskussion

Um eine Beziehung der In-vitro-Versuche zu In-vivo-Verhältnissen herstellen zu können, seien zunächst einige übliche Dosierungen trijodierter Röntgenkontrastmittel genannt: Sie betragen z.B. bei der Cholezystocholangiographie 20 ml Biligrafin forte^{R} i.v. entsprechend 6,5 mmol Jodipamid, bei der i.v. Urographie 30 ml Conray 60^{R} entsprechend 22 mmol Jothalamat oder 25 ml Urovison^{R} entsprechend 21 mmol Diatrizoat, bei der Infusionsurographie 100 ml Conray 60^{R} in 100 bis 150 ml 5%-iger Monosaccharidlösung entsprechend 74 mmol Jothalamat und bei der Aortographie maximal 100 ml Conray 60^{R} entsprechend maximal 74 mmol Jothalamat.

Von der injizierten Höchstdosis eines Kontrastmittels kann nur mit Einschränkungen auf die jeweilige molare Konzentration des Kontrastmittels im Blutplasma bzw. -serum geschlossen werden, da das Kontrastmittel am Ort der Injektion in Abhängigkeit von der Injektionsgeschwindigkeit zunächst hoch konzentriert ist, anschließend auf das restliche Blutvolumen verteilt und schließlich über die Galle oder die Niere ausgeschieden wird.

Die molaren Plasma- bzw. Serumkonzentrationen der Kontrastmittel betragen entsprechend der oben angegebenen Dosierung theoretisch bei Verteilung der Kontrastmittel auf das gesamte Blutvolumen etwa 2 mmol/l für Jodipamid (Cholezystocholangiographie), 20 mmol/l für Jothalamat (Aortographie) und 6 mmol/l für Diatrizoat (i.v. Urographie) und können am Ort der Injektion um ein vielfaches höher sein.

Gesamtkomplement:

Der Abfall der Gesamtkomplementsaktivität unter Jodipamideinwirkung (Abb. 5) deckt sich qualitativ mit den Ergebnissen von Lang (54), Lasser (63), Heidemann (39) und Arroyave (2). Ein Aktivitätsabfall in vitro auf 50 % des Ausgangswertes nach Jodipamidgabe liegt nach Lang (54) bei einer Serumkonzentration des Jodipamids von etwa 8 mmol/l, nach Ergebnissen dieser Arbeit bei einer Serumkonzentration von etwa 18 mmol/l vor.

Eine leichte Aktivitätszunahme bis auf 130 % des Ausgangswertes wird bei steigenden Dosen von Jothalamat und Diatrizoat erreicht (Abb. 5). Bei noch höheren molaren Konzentrationen (über 200 mmol/l) berichtet Lang (54) auch bei diesen Kontrastmitteln von einem starken Abfall der Gesamtkomplementsaktivität.

Klinisch kann der für Jodipamid gemessene starke Abfall der Gesamtkomplementsaktivität bei Kumulierung des Kontrastmittels am Ort der Injektion auftreten. Bei geringen Dosen entnimmt man der Abb. 5 einen Aktivitätsabfall mit einem Gradienten von etwa 1 % pro 1 mmol/l Serumkonzentration des Jodipamids. Dieser Abfall wird bei hohen Dosen noch progressiv.

Die gemessene Aktivitätsabnahme des Gesamtkomplementes ist Ausdruck einer Aktivierungshemmung des Komplementes durch Kontrastmittel oder eines Verbrauchs der Komplementfaktoren bei der 15-minütigen Inkubation des mit Kontrastmittel versetzten Humanmischserums. Wegen der mit der Aktivierung des Komplements verknüpften Freisetzung des Histamins durch die Spaltprodukte C3a und C5a (Austen 3, Müller-Eberhard 84,

Mayer 76) sowie des Serotinins durch den Komplex C5,6,7,8,9 (Brown 18) ist ein Abfall der Gesamtkomplementsaktivität als Folge einer vorherigen Aktivierung des Komplementes durch Kontrastmittel mit Verbrauch von Komplementskomponenten für die Pathogenese anaphylaktoider Reaktionen von Bedeutung.

C3-Aktivator:

Die Konvertase C3-Aktivator leitet als Endglied einer Reaktionskette, die als Nebenschluß (alternate pathway) der Komplementsaktivierung bezeichnet wird, die Komplementsaktivierung durch Spaltung des nativen C3 in seine aktiven Fragmente C3a und C3b ein (Alper 1, Bitter-Suermann 9, Ruddy 107, Pillemer 95, 96, Pensky 92, Blum 12, Nelson 85, 86, Pickering 94, Götze 36, Goodkofsky 35).

Die radiale Immundiffusion weist eine Verringerung der C3-Aktivator-Konzentration im Serum nach Applikation von Jodipamid nach (Abb. 6). Der Abfall der C3-A-Konzentration beginnt bei Applikation des Jodipamids in Serumkonzentrationen von etwa 20 mmol/l und kann klinisch nur bei Kumulierung des Kontrastmittels am Ort der Injektion auftreten.

Eine leichte nicht signifikante Konzentrationszunahme des C3-Aktivators bis auf 105 % des Ausgangswertes wird bei steigenden Dosen (200 mmol/l) von Jothalamat und Diatrizoat erreicht (Abb. 6).

Der gemessene Abfall der C3-A-Konzentration nach Jodipamidgabe ist Ausdruck einer Proteinstrukturveränderung des

C3-Aktivators mit Veränderung der antigenen Determinanten infolge direkter Jodipamideinwirkung oder infolge einer Jodipamid-induzierten Nebenschlußaktivierung des Komplementsystems. Bei letzterem wird dann allerdings vorausgesetzt, daß sich bei der Spaltung des nativen C3 durch die Konvertase C3-Aktivator die antigenen Determinanten des C3-Aktivators verändern, so daß dann eine Änderung der Immundiffusionseigenschaften meßbar wird.
Für eine Nebenschlußaktivierung des Komplements sprechen die Untersuchungen von Arroyave (2) . Bei 5 von 9 untersuchten Patienten wies er nach Kontrastmittelgabe (Natrium-Diatrizoat, Meglumin-Jothalamat, Meglumin-Jodipamid) eine Konzentrations- und Aktivitätsabnahme der Faktoren P und B des Nebenschlußweges sowie Faktor B-Spaltprodukte im Blut nach.
Dennoch ist nicht auszuschließen, daß die Immundiffusion lediglich eine Strukturveränderung des C3-Aktivators durch Bindung des Kontrastmittels an das Protein nachweist (vergleiche hierzu Bennhold (5), Lasser (55 , 56, 60, 61), Lang (52)).

C3c (B_1A):

Die Bildung von C3c (B_1A) läuft nach folgendem Schema ab (Thompson 128) :
Natives, inaktives C3 (B_1C) wird von einer C3-Konvertase (entweder Komplex aus C1, C2, C4 und Antikörper oder C3-Aktivator oder auch Plasmin) in ein kleines aktives Fragment C3a (Molekulargewicht etwa 10000) und ein

größeres aktives Fragment C3b (Molekulargewicht etwa 170000) gespalten. Der C3b-Inaktivator (Konglutinogen-inaktivierender Faktor) spaltet C3b enzymatisch in die zwei Abbauprodukte C3c (β_1A) und C3d (α_2D).

Die radiale Immundiffusion weist eine Verringerung der C3c-Konzentration im Serum nach Applikation von Jodipamid nach (Abb. 7). Der Abfall der C3c-Konzentration beginnt bei Applikation des Jodipamids in Serumkonzentrationen von etwa 35 mmol/l und kann klinisch nur bei Kumulierung des Kontrastmittels am Ort der Injektion auftreten. Eine leichte Konzentrationszunahme des C3c bis auf 110 % des Ausgangswertes wird bei steigenden Dosen (200 mmol/l) von Jothalamat und Diatrizoat erreicht (Abb. 7). Der gemessene Abfall der C3c-Konzentration nach Jodipamid-gabe ist Ausdruck einer Proteinstrukturveränderung des C3c mit Veränderung der antigenen Determinanten infolge einer direkten Jodipamideinwirkung oder infolge einer Jodipamid-induzierten enzymatischen Spaltung des C3c. Auf eine Aktivierung des Komplementsystems kann aus dieser Versuchsserie nicht geschlossen werden, da diese mit einer Zunahme des Abbauproduktes C3c korrelieren müßte (Thompson 128). Darüberhinaus ist anzunehmen, daß bei der radialen Immundiffusion mit Anti-C3c-Antiserum neben C3c (β_1A) auch natives C3 (β_1C) erfaßt wird, da beide Proteine die sogenannten antigenen Determinanten nach West (130) enthalten , so daß allein deshalb keine Aussage über eine Komplementsaktivierung getroffen werden kann. Entsprechend der in der Literatur beschriebenen Bindung von Kontrast-

mitteln an Proteine (Bennhold 5, Lasser 55, 56, 60, 61, Lang 52) ist eine direkte Bindung des Jodipamids an C3c zu vermuten.
Eine Kontrastmittel-induzierte Komplementsaktivierung mit Freisetzung des Abbauproduktes C3c bleibt jedoch immer noch möglich. Arroyave (2) weist C3c zusammen mit C3d im Blut von Patienten nach Kontrastmittelgabe nach.

Faktor XII :

Eine Untersuchung der Wirkung von Kontrastmitteln auf den Hageman-Faktor ist von besonderem Interesse, da der Hageman-Faktor eine zentrale Stellung innerhalb einiger intravasaler Enzymsysteme einnimmt. Im aktivierten Zustand hat er folgende Eigenschaften:
1. Er aktiviert den Plasminogen-Proaktivator (Ogston 87, Kaplan 45). Das in der Folge unter der Beteiligung des Plasminogen-Aktivators und des Plasminogens gebildete Plasmin aktiviert die Komplementfaktoren C3 (Taylor 126) und C1 (Ratnoff 101).
2. Er wird von Plasmin in überaus aktive Fragmente gespalten, welche Präkallikrein in Kallikrein umwandeln (Kaplan 44).
3. Zusammen mit partiellen Thromboplastinen leitet er die Blutgerinnung auf endogenem Wege ein.

Der Hageman-Faktor steht also in direkter Beziehung zur Fibrinolyse, zur Gerinnung und zum kininbildendem System und in indirekter Beziehung zum Komplementsystem.

Abbildung 8 zeigt den Abfall der Aktivität des Hageman-Faktors bei steigenden Kontrastmittelkonzentrationen im Humanmischcitratplasma. Der Abfall der Aktivität ist Ausdruck einer direkten Aktivierungshemmung des Faktors XII durch Kontrastmittel oder eines Kontrastmittel-induzierten Verbrauchs des Faktors XII während der 15-minütigen Inkubationsphase. Die nach dem Serin-Proteasen-Konzept der Pathogenese des Röntgenkontrastmittelzwischenfalles geforderte erhöhte Umsatzrate intravasaler Enzymsysteme müßte sich in einem erhöhten Verbrauch des Faktors XII äußern, insbesondere da der Faktor XII direkt an der Gerinnung, der Fibrinolyse und dem kininbildenden System beteiligt ist. Möglich bleibt aber auch eine direkte Aktivierungshemmung des Faktors XII durch eine Kontrastmittel-Protein-Bindung, wie sie in der Literatur für verschiedene Proteine beschrieben wird (Bennhold 5, Lasser 55, 56, 60, 61, Lang 52).

Der Abfall der Faktor XII-Aktivität ist nach Applikation von Jodipamid am stärksten und beginnt bei Konzentrationen des Jodipamids im Plasma von etwa 10 mmol/l . Klinisch kann demnach dieser Aktivitätsabfall initial bei Kumulierung des Kontrastmittels am Ort der Injektion auftreten.

Faktor XIII :

Die Aktivierung des Faktors XIII erfolgt durch Thrombin in Anwesenheit von Kalzium-Ionen.
Die Aktivitätsabnahme des Faktors XIII nach Kontrastmittelapplikation (Abb. 9) deutet auf eine Störung der

enzymatisch vom Faktor XIII gesteuerten Stabilisierung des Fibrinnetzes. Der Aktivitätsabfall nach Applikation von Jodipamid beginnt bei Plasmakonzentrationen des Jodipamids unter 10 mmol/l und kann klinisch initial bei Kumulierung des Kontrastmittels am Ort der Injektion auftreten.

Auf Grund dieser und weiterer Untersuchungen über Kontrastmittelnebenwirkungen deuten wir (Schulze u.a.,114) einen Teil der in der Literatur zahlreich beschriebenen Kontrastmittelzwischenfälle allergischer Symptomatik als Folge einer überschießenden Bildung biologisch aktiver Spaltprodukte des Komplement-, Fibrinolyse- und kininbildenden Systems, insbesondere wenn genetisch oder funktionell bedingt Inhibitoren dieser Systeme ausfallen.

Die wichtigsten Ergebnisse dieser Untersuchungen (Schulze 114) seien kurz genannt :

1. Die primäre Wirkung der untersuchten Kontrastmittel, insbesondere des Jodipamids, auf das Komplementsystem im Sinne einer Nebenschlußaktivierung.

2. Die Auslösung einer Verbrauchskoagulopathie mit Hyperfibrinolyse durch Kontrastmittel (Thrombozytenabfall, Antithrombin III-Abfall, Faktor I- und Faktor V- Abfall, Bildung von Fibrinogen-Spaltprodukten usw.).

3. Die Mitbeteiligung des reaktiv über den Hageman-Faktor entstandenen Plasmins am nachgewiesenen Komplementverbrauch.

Für letzteres sprechen insbesondere folgende Ergebnisse :

a) die Aktivierung des Hageman-Faktors durch Kontrastmittel

b) die Bildung von Plasmin durch Kontrastmittel

c) der Komplementverbrauch durch Streptokinaseinkubation

d) die Hemmung des Komplementverbrauches durch ε-Amino-capronsäure .

Bei der Aktivierung intravasaler Enzymsysteme entstehen nach Schulze (114) biologisch aktive Spaltprodukte (C3a, C5a, Hageman-Faktor-Bruchstücke), welche anaphylaktisch wirksame Mediatoren (Histamin, Kinine, Serotonin) freisetzen.

Ein Kontrastmittelzwischenfall allergischer Symptomatik tritt demnach mit erhöhter Wahrscheinlichkeit dann auf, wenn es durch Fortfall der Inhibitoren (genetisch oder funktionell bedingt) zur überschießenden Bildung biologisch aktiver Spaltprodukte des Komplement-, des Fibrinolyse- und kininbildenden Systems kommt. Dies betrifft z.B. Speicherkrankheiten (Myelom, Hyperlipoproteinämien) infolge ungenügender Klärfunktion des RES oder Zustände mit erhöhter Gerinnungsneigung (Arteriosklerose, Thrombozytose, Polyzytämien).

Abschließend kann man feststellen, daß es für die Auslösung von Kontrastmittelzwischenfällen keine einheitliche Ursache gibt. Die Aktivierung der Gerinnung mit reaktiver Hyperfibrinolyse, des Komplementsystems und des kininbildenden Systems kann als Erklärung für eine Vielzahl der klinischen Symptome von Kontrastmittelzwischenfällen herangezogen werden.

10. Zusammenfassung

Anhand der Literatur wird eine Übersicht über die Komplikationsraten bei Untersuchungen mit intravasal applizierbaren jodhaltigen Kontrastmitteln gegeben.
Nach Beschreibung der chemischen Struktur und des Metabolismus einiger Kontrastmittel folgt die Schilderung der klinischen Symptomatik der allgemeinen und lokalisierten Kontrastmittelunverträglichkeitsreaktionen sowie eine systematische Zusammenstellung der aus der Literatur bekannten Ursachen dieser Unverträglichkeitsreaktionen.
Die klinische Symptomatik der Kontrastmittelunverträglichkeit entspricht in vielen Fällen dem Bild einer anaphylaktischen Reaktion.
Entsprechend dem Konzept der Kontrastmittel-induzierten Freisetzung von anaphylaktisch wirksamen Mediatoren als Folge der Aktivierung des Gerinnungs-, Fibrinolyse-, Komplement- und Kininsystems wurde die Wirkung verschiedener Kontrastmittel auf das Gesamtkomplement, den C3-Aktivator, das Fragment C3c und die Gerinnungsfaktoren XII und XIII in vitro bestimmt.
Bei den untersuchten Kontrastmitteln handelt es sich um Meglumin-Jodipamid, Meglumin-Jothalamat und Natrium / Meglumin-Amidotrizoat.
Meglumin-Jothalamat und Natrium/Meglumin-Amidotrizoat beeinflussen die untersuchten Komponenten nur bei sehr hohen unphysiologischen Dosen.
Meglumin-Jodipamid verursacht bei einer Serumkonzentration von 18 mmol/l einen 50 %-igen Abfall der Gesamtkomplementsaktivität, bei einer Serumkonzentration von 30 mmol/l

einen 50 %-igen Abfall der C3-Aktivator-Konzentration, bei einer Serumkonzentration von 45 mmol/l einen 50 %-igen Abfall der C3c-Konzentration , bei einer Plasmakonzentration von 18 mmol/l einen 50 %-igen Abfall der Faktor XII - Aktivität und bei einer Plasmakonzentration von 12 mmol/l einen 50 %-igen Abfall der Faktor XIII - Aktivität.

Auf Grund dieser und weiterer Untersuchungen über Kontrastmittelnebenwirkungen wird ein Teil der in der Literatur zahlreich beschriebenen Kontrastmittelzwischenfälle allergischer Symptomatik als Folge einer überschießenden Bildung biologisch aktiver Spaltprodukte des Komplement-, Fibrinolyse-, Gerinnungs- und kininbildenden Systems interpretiert, insbesondere, wenn genetisch oder funktionell bedingt Inhibitoren dieser Systeme ausfallen.

Diese Aktivierung intravasaler Enzymsysteme läßt eine Erklärung für eine Vielzahl der klinischen Symptome von Kontrastmittelzwischenfällen zu.

Literaturverzeichnis

1. ALPER,C.A., N. ABRAMSON, R.B. JOHNSTON, J.H. ANDL, F.S. ROSEN :
Increased susceptibility to infection associated with abnormalities of complement-mediated functions and of the third components of complement .
New. Engl. J. Med. 282,(1970), 349

2. ARROYAVE,C.M., K. NARAS BHAT, R. CROWN :
Activation of the alternative pathway of the complement system by radiographic contrast media.
J. Immunol. 117, (1976), 1866

3. AUSTEN, K.F., E.L. BECKER, T. BORSOS :
Nomenclature of complement .
Bull. WHO 39, (1968), 935

4. BENCHIMOL, A., E.M. MCNALLY :
Haemodynamic and electrocardiographic effects of selective coronary angiography in man.
New. Engl. J. Med. 274, (1966), 1217

5. BENNHOLD, H., H. OTT, M. WIECK :
Unterschiede in der Proteinbindungskapazität der Serumeiweiße für hepatotrope und nephrotrope Kontrastmittel .
Deutsch. Med. Wschr. 15, (1950), 11

6. BERNSTEIN, E.F., R.L. EVANS :
Physiochemical properties of blood following exposures to methyglucamine, jodipamide and other contrast media.
Acta Radiol. 2, (1964), 401

7. BERNSTEIN, E.F. :

The respiratory factor in angiographic media toxicity.

Radiolgy 84, (1965), 670

8. BERNSTEIN, E.F. , H. GANS :

Anticoagulant activity of angiographic contrast media.

Invest. Radiol. 1, (1966), 162

9. BITTER-SUERMANN, D. :

Aktivierung des Komplementsystems - ein Monopol des Immunkomplexes ?

Klin. Wschr. 50, (1972), 277

10. BJÖRK, L. :

The effect of cardiac catheterization and angiocardiography on the coagulation activity of the blood.

Amer. J. Roentgenol. 102, (1968), 441

11. BLASCHKE, T.F. , K.L. MELMON :

Klinische Bedeutung der pharmakologischen Wirkungen von Röntgenkontrastmitteln.

Internist 15, (1974), 439

12. BLUM, L. , L. PILLEMER, I.H. LEPOW :

The properdin system and immunity.

XIII. Assay and properties of heat-labile serum factor (factor B) in the properdin system.

Z. Immunitätsforsch. 118, (1959), 349

13. BRASCH, R.C. , S.D. ROCKOFF, C. KUHN, M. CHRAPLYVY :

Contrast media as histamin liberators II.

Histamine release into venous plasma during intravenous urography in man.

Invest. Radiol. 5 , (1971), 510

14. BRASCH, R.C., J.L. CALDWELL, H.H. FUDENBERG :
Antibodies to radiographic contrast agents. Induction and characterization of rabbit antibody.
Invest. Radiol. 11 , (1976), 1

15. BRASCH, R.C., J.L. CALDWELL :
The allergic theory of radiocontrast agent toxicity: demonstration of antibody activity in sera of patients suffering major radiocontrast agent reactions.
Invest. Radiol. 11, (1976), 347

16. BRISMAR, J., P. LINDGREN, G.F. SALTZMANN :
Joglycamide as a contrast medium for intravenous cholegraphy.
Acta Radiol. Diagn. 11, (1971), 129

17. BROMAN, T., O. OLSON :
The tolerance of cerebral blood-vessels to a contrast medium of the diotrast group. An experimental study of the effect on the blood-brain barrier.
Acta Radiol. 30, (1948), 326

18. BROWN, D.L. (eds.: BRENT,L. , HOLBOROW, J.) :
Complement and coagulation.
In: Progress in Immunology II, Vol.I,(1974), 191
North Holland Publishing Company

19. CAMPBELL, R.C. :
Statistische Methoden für Biologie und Medizin.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1971)

20. CARSON, R.P., W.J. WEBER, W.S. WILSON :
Effect of selective coronary arteriography on myocardial blood flow in the intact dog.
Amer. J. Med. Sci. 257, (1969), 228

21. CHANDRA, R. , J. ABRAHAM :
Preliminary studies on in vitro and in vivo effects of 50 % Hypaque on coagulation in man.
Angiolgy 24, (1973), 199

22. CHAPLIN, H., F. CARLSON :
Changes in human red blood cells during in vitro exposures to some contrast media.
Amer. J. Roentgen. 86, (1961), 1127

23. COLIEZ, R.T., J. BERNARD, F. DEGAND, N. ARVAY :
Les accidents et dangers des substances de contraste dans l'exploration du système urinaire (Comparaison avec l'enquête precédénte 1954).
J. Radiol. Électrol. 47, (1966)

24. DAVIDSON, A.J., J. BECKER, N. ROTHFIELD, G. UNGER, D.R. PLOCH :
An effect of high dose urography on previously impaired renal and hepatic function.
Radiology 97, (1970), 249

25. DAVIES, H.L., L.R. JAMES :
Procoagulant effects of X-ray opaque media.
Circulation 32, (1965), Suppl. II-8

26. DURBACH, U.C. :
Erhöhte Bromsulphaleinretention nach Cholecystographie.
Schweiz. Med. Wschr. 92, (1962), 393

27. ENGEVIK, L., S. BENGMARK :
Inflytande av angiografik kontrast medel pa lever. En experimentel studie.
Nord. Med. 54, (1965), 1035

28. FAREED, J., H.L. MESSMORE, T. DEMOS, R. MONCADA, R. WEINSTEIN, J. FARREY :
A comparison of the anticoagulant actions of commercially available contrast media .
Clin. Res. 24, (1976), No.4 , 540 A

29. FISCHER, H.W., J.W. Eckstein :
Comparison of the cardiovascular effects of contrast media in cerebral angiography in man.
J. Neurosurg. 19, (1962), 943

30. FISCHER, H.W., S.H. CORNALL :
The toxicity of the sodium and methylglucamine salts of Diatrizoate, Jothalamate and Metrizoate. An experimental study of their circulatory effects following intracarotid injection.
Radiology 85, (1965), 1013

31. GIGLI, I., A.P. KAPLAN, K.F. AUSTEN :
Modulation of function of the activated first component of complement by a fragment derived from serum.
I. Effect on early components of complement.
J. Exp. Med. 134, (1971), 1466

32. GILLENWATER, J.Y. :
Reactions associated with excretory urography. Current concepts.
J. Urol. 106, (1971), 122

33. GOMBERT, H.J., H.A. HÖTZL :
Das Verhalten der Serumenzyme nach Verabreichung von Gallenkontrastmitteln.
Fortschr. Röntgenstr. 105, (1966), 727

34. GOODING, CH.A., W.E. BERDON, A.E. BRODEUR, M. ROWEN :
Adverse reactions to intravenous pyelography in children.
Amer. J. Roentgenol. 123, (1975), 802

35. GOODKOFSKY, I., I.H. LEPOW :
Functional relationship of factor B in the properdin system to C3 proactivator of human serum.
J. Immunol. 107, (1971), 1200

36. GÖTZE, O., H.J. MÜLLER-EBERHARD :
The C3-activator system: an alternate pathway of complement activation.
J. Exp. Med. 134, (1971), 90

37. GRELLET, J. :
Les accidents de la coronarographic sélective. Résultats statistiques d'une enquête portant sur 3066 examens.
J. Radiol. Électrol. 53, (1972), 635

38. HAUGEN, O.D., M.J. BRINDLE :
Effects of contrast media upon blood coagulation.
J. Canad. Ass. Radiol. 21, (1970), 146

39. HEIDEMAN, M., B. JACOBSON, N. LINDHOLM :
Activation of the complement system by watersoluble contrast media.
Acta Radiol. Diagn. 17, (1976), 733

40. HERMS, H.J. :
Häufigkeit, Ursache und Therapie der Kontrastmittel-zwischenfälle.
Knappschaftsarzt 39, (1970), 55

41. HILDNER, F.J., B. SCHERLAG, P. SAMMET :
Evaluation of Renografin M 76 as a contrast agent for angiography.
Radiology 100, (1971), 329

42. JOHNSON, J.H., M.H. KNISLEY :
Intravascular agglutination of the flowing blood following the injection of radiographic contrast media.
Neurology 12, (1962), 560

43. JUST, O.H. :
Behandlung und Prophylaxe von Kontrastmittelzwischenfällen.
Röntgenpraxis 25, (1972), 102

44. KAPLAN, A.P., K.F. AUSTEN :
A prealbumin activator of prekallikrein. II. Derivation of activators of prekallikrein from active Hageman factor by digestion with plasmin.
J. Exp. Med. 133, (1971), 696

45. KAPLAN A.P., A.D. SCHREIBER, K.F. AUSTEN :
Isolation and reaction mechanism of human plasma plasminogen activator and its precursor.
Fed. Proc. 31, (1972), 624

46. KERP, L., H. KASEMIR, D. AUST, H. ZAHRADNIK, P. LEU, H. WEISSLEIER :
Intrakutane Vortestung und gezielte Prophylaxe der Nebenwirkungen von i.v. angewendeten Röntgenkontrastmitteln.
Dtsch. Med. Wschr. 5, (1970), 197

47 KLOSTER, F.E., W.G. FRESIN, G.S. GREEN, M.P. JUDKINS:
Effects of coronary arteriography on myocardial blood flow.
Circulation 46, (1972), 438

48. KNOEFEL, P.K. :
The nature of the toxic action of radiopaque diagnostic agents.
Radiology 71, (1958), 13

49. KROVETZ, J.L., P.A. GRUMBAR, H. SCHUYLER, A.V. MORGAN, G.L. SCHIEBLER :
Complications following the use of 4 angiographic contrast media in infants and children.
Invest. Radiol. 4, (1969), 13

50. KUEMMERLE, H.P., E.R. GARRET, K.H. SPITZY :
Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie.
Urban und Schwarzenberg (1971), 4

51. KUTT, H., K. VEREBELY, N. BANG, F. STREULI, F. MC DOWELL:
Possible mechanism of complications of angiography.
Acta Radiol. Diagn. 5, (1966), 276

52. LANG, J.H., E.C. LASSER :
Spectrophotometric studies of binding of trypan blue to bovine serum albumin.
Biochem. J. 6, (1967), 2403

53. LANG, J.H., E.C. LASSER, L.B. TALNER, S. LYON, M. COEL :
Inorganic iodine in contrast media.
Invest. Radiol. 9, (1974), 51

54. LANG, J.H., E.C. LASSER, W.P. KOLB
Activation of serum complement by contrast media.
Invest. Radiol. 11, (1976), 303

55. LASSER, E.C., R.S. FARR, T. FUJIMAGARI, W.M. TRIPP :
The significance of protein binding of contrast media in roentgen diagnosis.
Am. J. Roentg. 87, (1962), 338

56. LASSER , E.C., G. ELIZONDO-MARTEL, R.C. GRANKE :
Potentation of pentobarbital anaesthesia by competitive protein binding .
Anaesthesiology 24, (1963), 665

57. LASSER, E.C. :

Basic mechanism of contrast media reactions.

Theoretical and experimental considerations.

Radiology 91, (1968), 63

58. LASSER, E.C., J.H. LANG :

Are contrast media histamine releasers ?

Invest. Radiol. 5, (1970), 277

59. LASSER, E.C., J.H. LANG :

Contrast-protein interactions.

Invest. Radiol. 5, (1970), 446

60. LASSER, E.C., J.H. LANG :

Physiologic significance of contrast-protein interactions. A study in vitro of some encyme effects.

Invest. Radiol. 5, (1970), 514

61. LASSER, E.C. :

Contrast material toxicity.

Amer. J. Roentg. 113, (1971), 415

62. LASSER, E.C., A. WALTERS, S.R. REUTER, J.H. LANG :

Histamine release by contrast media.

Radiology 100, (1971), 683

63. LASSER, E.C., M. SOVAK, J.H. LANG :

Development of contrast media idiosyncrasy in the dog.

Radiology 119, (1976), 91

64. LEHAN, P.H., H.A. OLDEWURTEL :

Myocardial water shifts induced by coronary arteriography.

J. Clin. Invest. 42, (1963), 950

65. LELEK, L. :

Die Wirkung i.v. verabreichter Kontrastmittel auf die Niere.

Fortschr. Röntgenstr. 114, (1971), 367

66. LEVITAN, H. , S.I. RAPOPORT :
Contrast media. Quantitative criteria for designing compounds with low toxicity.
Acta Radiol. Diagn. 17, (1976), 81

67. LINDGREN, P., G.F. SALTZMANN :
Effects of intravenous administration of urographic and cholegraphic contrast media on blood pressure and periphal circulation.
Acta Radiol. 57, (1962), 341

68. LÖHR, H.H., H. GREMMEL, F. LOOGEN, H. VIETEN :
Handbuch der medizinischen Radiologie,Bd X, 1 , (1969)

69. LÖHR, E., H.B. MAKOWSKIE, C. FIEBACH :
Über die Verträglichkeit von Kontrastmitteln bei Arteriogrammen unter Berücksichtigung des Blut-Elektrolytstoffwechsels.
Fortschr. Röntgenstr. 116, (1972), 367

70. MANCINI, G., A.O. CARBONARA, J.F. HEREMANS :
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry 2, (1965), 235

71. MANN, M.R. :
The pharmacology of contrast media.
Proc. Roy. Soc. Med. 54, (1961), 473

72. MARGOLIS, G., J.M. BOURNE, W. BOGDANOWICZ, E.E. ELLINGTON:
Pathogenesis of contrast medium injury in vivo studies with fluorescein angiography.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 28, (1969), 155

73. MAURER, H.J. :

Zur Ätiologie und Therapie von Kontrastmittelzwischenfällen.

Fortschr. Röntgenstr. 92, (1960), 60

74. MAURER, H.J., H. BRÜSTER, U. OVERKAMP :

Veränderungen der Blutgerinnungsfaktoren in vivo durch trijodierte Röntgenkontrastmittel.

Röntgenblätter 25, (1972), 116

75. MAYER, M. M. :

Complement and complement fixation.

In : KABAT, E.A., M.M. MAYER : Experimental Immunochemistry. 2. Ed. (C.C. THOMAS:Springfield 1961), 133

76. MAYER, M.M. :

Mechanism of haemolysis by complement .

Complement . Edited by G.E.W. WOLSTENHOLME, J. KNIGHT, J. LONDON , A. CHURCHILL. London, (1965), 432

77. MCAFFEE, J.G., J.K.V. WILSON :

Review of complications of translumbar aortography.

Am. J. Roentgen. 75, (1956), 956

78. MCDOWELL, F. :

In discussion of complications of arteriography.

Cerebral vascular diseases, 3. conference. Edited by MILLIKAN, C.H., SIEKERT, R.G., WHISNANT, J.P.

New York, Grune u. Stratton (1961), 33

79. MEIISEL, P. :

Intravenöse Cholegraphie.

Med. Mitteilungen "Schering" Juni 1974

80. MONCADA, R.H., H. MESSMORE, J. FAREED, T. DEMOS, R. WEINSTEIN, P. SCANDON :

Preliminary characterization of the antithrombin activity

of contrast media used in cardiac angiographic studies.
Circulation 54, (1976), Suppl. 2, 162

81. MORINO, F. :
Gefahren und Komplikationen. Röntgendiagnostik der Leber.
III Springer Verlag 7, 60

82. MUDD, J.G., J.C. Wong, J.P. WYATT :
An experimental study of toxic factors in angio-cardiography.
Surg. Forum 6, (1957), 262

83. MÜLLER, K., M. HETTLER, R. GERHARD :
Blutgerinnungsveränderungen durch Röntgenkontrastmittel.
Bruns Beiträge klin. Chir. 219, (1971), 138

84. MÜLLER-EBERHARD, H.J. :
Chemistry and reaction mechanism of complement.
Adv. Immunol. 8, (1968), 1

85. NELSON, R.A. Jr. :
An alternate mechanism for the properdin system.
J. Exp. Med. 108, (1958), 15

86. NELSON, R.A. Jr. :
A new concept of immunosuppression in hypersensitivity reactions and in transplantation immunity.
Survey Ophthalmol. 11, (1966), 498

87. OGSTON, D., C.M. OGSTON, D.D. RATNOFF et al. :
Studies on a complex mechanism for the activation of plasminogen by kaolin and by chloroform: the participation of Hageman factor and additional cofactors.
J. Clin. Invest. 48, (1969), 1786

88. OHLER, W.G.A. :
Die Hemmung des Blutgerinnungsvorgangs durch

Röntgenkontrastmittel.

Arzneim.- Forsch. / Drug Research 17, (1967), 1386

89. PATTINSON, J.N. :

Sodium metrizoate, clinical experience with a new contrast medium in angiocardiography.

Brit. J. Radiol. 35, (1962), 824

90. PENDERGRASS, E.P., J.P. HODES, R.L. TONDREAU, C.C. POWELL, E.D. BURDICK :

Further consideration of deaths and unfavourable sequelae following the administration of contrast media in urography in the United States.

Am. J. Roentgenol. 74, (1955), 262

91. PENDERGRASS, H.P., R.L. TONDREAU, E.P. PENDERGRASS, D.J. RITCHIE, E.A. HILDRETH :

Reactions associated with intravenous urography : Historical and statistical review.

Radiology 71, (1958), 1

92. PENSKY, J., L. WURZ, L. PILLEMER :

The properdin system an immunity. XII. Assay, properties and partial purification of a hydrazine-sensitive serum factor (factor A) in the properdin system.

Z. Immunitätsforsch. 118, (1959), 329

93. PERONI, F., P. SCHIANTARELLI :

Effects of iodinized contrast media on red blood cells. Effects of some drugs on alteration induced by meglumine acetricoate.

Invest. Radiol. 8, (1973), 205

94. PICKERING, R.J., M.R. WOLFSON, R.A. GOOD :

Passive hemolysis by serum and cobra venom factor :

a new mechanism inducing membrane demage by complement.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 62, (1969), 521

95. PILLEMER, L., L. BLUM, I.H. LEPOW :
The properdin system an immunity. I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena .
Science 120, (1954), 279

96. PILLEMER, L. :
The nature of the properdin system and its interactions with polysaccharide complexes.
Ann. NY Acad. Sci. 66, (1956), 233

97. PROCTOR, R.R., S.J. RAPAPORT :
The partial thromboplastin time with Kaolin : a simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiences.
Amer.J. Clin. Path. 36, (1961), 212

98. RAPOPORT, S.I., K.H. THOMPSON, J.M. BIDINGER :
Equiosmolal opening of the blood-brain barrier in the rabbit by different contrast media .
Acta Radiol. Diagn. 15, (1974), 21

99. RAPOPORT, S.I., H. LEVITAN :
Neurotoxicity of X-ray contrast media. Relation to lipid solubility and blood-brain barrier permeability.
Amer. J. Roentgenol. 122, (1974), 186

100 .RASSMUSSEN, T. :
Arteriografik lever diagnostik.
Nord. Med. 76, (1966), 1414

101. RATNOFF, O.D. , G.B. NAFF :
The conversion of C'1s to C'1 esterase by plasmin

and trypsin .

J. Exp. Med. 125, (1967), 337

102. READ, R.C., M. MEYER :

The role of red cell agglutination in aortographic complications .

Surg. Forum 10, (1959), 472

103. ROCKOFF,S.D., R. BRASCH, C. KUHN, M. CHRAPLYVY :

Contrast media as histamine liberators I. Mast cell histamine release in vitro by sodium salts of contrast media.

Invest. Radiol. 5, (1970), 503

104. ROCKOFF, S.D., R. BRASCH, M. CHRAPLYVY, R. FELDHAU :

Contrast media as histamine liberators III. Histamine release and some associated effects during pulmonary angiography in dogs.

Invest. Radiol. 6, (1971), 110

105. ROCKOFF, S.D. , C. KUHN, M. CHRAPLYVY :

Contrast media as histamine liberators V. Comparison of in vitro mast cell histamine release by Na/ Methylglucamin.

Invest. Radiol. 7, (1972), 177

106. ROCKOFF ,S.D., C. AKER :

Contrast media as histamine liberators VI . Arterial plasma histamine and hemodynamic responses following angiocardiography in man.

Invest. Radiol. 7, (1972), 403

107. RUDDY, S., I. GIGLI , K.F. AUSTEN :

The complement system of man.

New. Engl. J. Med. 287, (1972), 489, 545, 592, 642

108. SANDSTRÖM, C. :
Reactions from contrast media and the allergy concept.
Acta Radiol. 44, (1955), 233

109. DOS SANTOS, R.A., R.A. LAMAS, M.P. CALDAS :
Arteriographie des membres et de l'aorte abdominale.
Masson et Cie, Paris (1931)

110. SCHIANTARELLI, P., F. PERONI :
Effects of iodinized contrast media on red blood cells.
Invest. Radiol. 8, (1973), 199

111. SCHULZE, B., E. VIELHAUER, P. TRUNK :
Die Wirkung trijodierter Röntgenkontrastmittel auf die Erythrozyten-Actylcholinesterase des Menschen.
Arzneim. - Forsch. / Drug Res. 26, (1976), 2199

112. SCHULZE, B., H.P. KAPS :
Gerinnungshemmende Wirkungen trijodierter Röntgenkontrastmittel.
Arzneim.-Forsch. / Drug Res. 27, (1977), 972

113. SCHULZE,B., P. RIESTER, D. BLANKE, K. FEES, G. LEHNARD:
Die Wirkung trijodierter Röntgenkontrastmittel auf Gerinnung, Fibrinolyse und Thrombozyten .
Arzneim.-Forsch. / Drug Res. 27, (1977), 2128

114. SCHULZE, B., G. HÄRTING, D. BLANKE, H. WITTE, G. HAUENSTEIN, G. KOTTHAUS, C.J. MAYEN :
In-vivo- und In-vitro-Versuche zur Wirkung trijodierter Röntgenkontrastmittel auf Gerinnung, Fibrinolyse und Komplementsystem .
Arzneim.-Forsch. / Drug Res. 28, (1978), 755

115. SHEHADI, W.H. :
Adverse reactions to intravasculary administered

contrast media. A comprehensive study based on a prospective survey.
Americ. J. Roentgenol. 124, (1975), 145

116. SIM, V.M. :
Diagnosis and therapy for acetylcholinesterase poisoning.
J A M A 192, (1965), 685

117. SOKOLOFF, J., R.N. BERK, J.H. LANG, E.C. LASSER :
The rule of Y/Z hepatic proteins in the excretion of radiographic contrast materials.
Radiology 106, (1973), 519

118. STEIN, H.L., M.W. HILGARTNER :
Alteration of coagulation mechanism of blood by contrast media.

119. SVOBODA, M., J. FIALA :
Morphologische Veränderungen der Erythrozyten nach verschiedenen wasserlöslichen jodhaltigen Kontrastmitteln.
Radiologe 4, (1964), 404

120. TALNER, L.B., A.J. DAVIDSON :
Renal hemodynamic effects of contrast media.
Invest. Radiol. 3, (1968), 310

121. TALNER, L.B., A.J. DAVIDSON :
Effect of contrast media on renal extraction of PAH.
Invest. Radiol. 5, (1970), 301

122. TALNER, L.B., J.H. LANG, E.C. LASSER :
Elevated salivary jodine and salivary gland enlargement due to jodine contrast media.
Am. J. Roentgen. 112, (1971), 380

123. TALNER, L.B., H.N. RUSHER, M. COEL :
The effect of renal-artery injection of contrast media on urinary encyme excretion.
Invest. Radiol. 7, (1972), 311

124. TALNER, L.B., M. COEL, J.H. LANG :
Salivary secretion of jodine after urography, further evidence of in vivo dejodination and salivary secretion of contrast media.
Radiology 106, (1973), 263

125. TANIOLA, G., L. BUIA :
Resultati di una ischiesta nazionale sugli incidenti mortali da iniezone di mezzi di contrasto organoiodata.
Radiol. 7, (1966), 625

126. TAYLOR, F.B. Jr., P.A. WARD :
Generation of chemotactic activity in rabbit serum by plasminogen-streptokinase mixtures.
J. Exp. Med. 126, (1967), 149

127. TAYLOR, W.J.R. , A. KALOW, E.A. SELLERS :
Poisoning with organophosphoric insecticides.
Canad. Med. J. 92, (1965), 966

128. THOMPSON, R.A. :
Complement in perspective.
In : Immunology in medicine. A comprehensive guide to clinical immunology. Edited by E.J. HOLBOROW and W.G. REEVES , Academic Press, London (1977)

129. WALDRON, R.L., B. BRIDENBAUGH , E.W. DEMPSEY :
Effect of angiographic contrast media at the cellular level in brain : hypertonic VS, chemical action .
Amer. J. Roentgenol. 122, (1974), 469

130. WEST, C.D., N.C. DAVIES, J. FORRISTAL, J. HERBST, R. SPITZER :
Antigenic determinants of human Beta-1-C and Beta-1-G globulins.
J. Immunol. 96, (1966), 650

131. WILLENBRINK, J., K.H. KIMBEL :
Über den Ausscheidungsmechanismus von Harnkontrastmitteln.
Arch. Exp. Path. u. Pharmakol. 236, (1959), 16

132. WOLFF, E., H. MEINEL :
Infusionscholezystocholangiographie an Stelle konventioneller Injektionstechnik, ein Beitrag zur komplikationsarmen Röntgendiagnostik der Gallenwege.
Z. Ärztl. Fortbild. 70, (1976), 481

133. WOLFROMM, R., A. DEHOUVE, F. DEGAND, E. WATTEZ, R. LANGE, A. CREHALET :
Les accidents graves par injection intraveineuse de substances iodées pour urographie.
J. Radiol. Électrol. 47, (1966), 346

Herrn Professor Dr. med. F. Heß danke ich für das interessante Thema und Herrn Dr. med. B. Schulze für die großzügige und bereitwillige Unterstützung.

Lebenslauf

Am 3. September 1947 wurde ich als drittes Kind des Mechanikers Herbert Härting und seiner Ehefrau Ilse geb.Lichter in Quedlinburg geboren.
In Quedlinburg und später in Bockenem besuchte ich zwischen 1954 und 1958 die Grundschule und anschließend in Hildesheim von 1958 bis 1966 das Scharnhorst-gymnasium.
1966 bis 1972 studierte ich an der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig Physik und arbeitete 1972 bis 1973 als Diplomphysiker in einem Industrieunternehmen in Braunschweig an der Entwicklung der MOS-LSI-Technologie für elektronische Tischrechner.
1973 bis 1977 studierte ich an der Philipps-Universität Marburg Zahnmedizin, war 1977 nach Erteilung der Approbation einige Monate als zahnärztlicher Assistent an der Marburger Zahnklinik tätig und kam 1978 meiner Wehrpflicht als Stabsarzt der Bundeswehr nach.
Nach einer weiteren Assistenzzeit als Zahnarzt in einer Kassenpraxis beabsichtige ich mich in 1 bis 2 Jahren als Kassenzahnarzt niederzulassen.

Meine akademischen Lehrer beim Studium der Zahnmedizin waren die Herren Professoren und Dozenten :

Ahrens, Amon, Aziz, Baltzer, Bernhardt, Bode, Braasch, Castenholz, Damm, Dennhardt, Dieterich, Dimroth, Florez-Cassio, Gallwitz, Haberich, Hennis, Hensel, Hering, Heß, Heubel, Hilgermann, Janke, Karlson, Klötzer, Köcke, Lauer, Lehmann, Ludwig, Mannheim, Maroske, Niemeyer, Niessing, Perst, Petry, Rohen, Rupec, Schienbein, Schiff, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schneider, Schnell, Schwick, Siegert, Spröggel, Wendt, Wesemann.